

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Facultad de Medicina

Departamento de Especialidades Médicas



Tesis Doctoral

Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos de
pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo mediante la
complejidad de Lempel-Ziv

Doctorando: Diego de la Vega Sánchez.

Directores: Profesor Jerónimo Saiz Ruiz

Dra. Ángela Ibáñez Cuadrado.

Año 2013.

Quiero mostrar mi agradecimiento a aquellos sin los cuales, de uno u otro modo, esta tesis no hubiera sido posible.

Al Profesor Jerónimo Saiz

A la Doctora Ángela Ibáñez

Al Profesor Tomás Ortiz

Al equipo del Centro de Magnetoencefalografía “Dr. Pérez Modrego”

A los pacientes que participaron en el estudio

A Cristina Arronte

A mi abuelo Diego y demás TOC de la familia

A mi mujer e hijos

A mis padres

A Dios.

Resumen (Abstract).

Capítulo 1: Introducción.

1.1 Resumen.

1.2 Descripción del Trastorno obsesivo compulsivo.

1.2.1 Clínica/criterios diagnósticos.

1.2.2 Epidemiología.

1.2.3 Comorbilidad.

1.2.4 Etiopatogenia.

1.2.4.1 Genética.

1.2.4.2 Factores de riesgo.

1.2.4.3 Neurotransmisión.

1.2.4.4 Inmunología.

1.2.4.5 Modelo Neuroanatómico del TOC.

1.2.5 Tratamientos.

1.2.5.1 Farmacológicos.

1.2.5.2 Psicoterapéuticos.

1.2.5.3 Combinados

1.2.5.4 Quirúrgicos.

1.3 Resultados de estudios previos.

1.3.1 Neuroimagen estructural.

1.3.2 Neuroimagen funcional.

1.3.3 Neurofisiología.

1.3.3.1 Electroencefalogramas.

1.3.3.2 Potenciales evocados.

1.3.3.3 Potenciales evocados relacionados con eventos.

1.3.3.4 Magnetoencefalografía

1.3.3.4.1 Biomagnetismo.

1.3.3.4.2 Descripción del instrumento.

1.3.3.4.3 Resultados en estudios previos.

1.4 Complejidad cerebral.

1.4.1 Análisis de complejidad: Introducción.

1.4.2 Complejidad Lempel-Ziv.

1.4.3 Aplicación de la complejidad Lempel-Ziv en trastornos mentales.

Capítulo 2: Hipótesis / Objetivos.

2.1 Hipótesis.

2.2 Objetivos.

Capítulo 3: Material y Métodos.

3.1 Muestra.

3.2 Material.

3.3 Procedimiento.

3.4 Método de análisis: Complejidad de Lempel-Ziv.

3.5 Análisis estadístico.

Capítulo 4: Resultados.

4.1 Descripción de la muestra

4.2 Estadísticos descriptivos y comparaciones de medias.

4.3 Relación entre la edad y los valores de complejidad.

4.4 Comparación de las rectas de regresión de los Controles y los TOC.

4.5 Relación entre los valores de la YBOCS y la complejidad.

4.6 Correlaciones entre las distintas regiones cerebrales.

4.7 Asimetría derecha-izquierda.

4.8 Curvas ROC de la complejidad cerebral en el diagnóstico del TOC.

Capítulo 5: Discusión.

Capítulos 6: Conclusiones.

Apéndice 1: Tabla Estudios neurofisiológicos en TOC.

Bibliografía.

Abstract

Obsessive compulsive disorder (OCD) is characterized by the presence of obsessions and compulsions that cause emotional distress and affect different aspects of a patient's life which are clinically significant.

The main feature of OCD is obsession, understanding as such any thought, feeling, idea or image, unusual and repetitive despite the efforts to ignore or confront them. The second and also essential element is compulsion: every repetitive and stereotyped action done to mitigate the anxiety that stems from obsessions. With the compulsion the subject obtains temporary relief, but it is not in itself pleasant and may cause more distress than the obsessions.

OCD is classified within anxiety disorders in ICE10 and DSM-IV. This is due to:

- the presence of obsessions, that cause anxiety and generate compulsions, with the objective of relieving anxiety.
- Both in OCD and other anxiety disorders avoidance behaviour appear, aimed at preventing situations which cause anxiety.

However, its classification is frequent cause of discussion between those who consider that its symptomatology, course, epidemiology and neurobiological findings differ considerably from the rest of anxiety disorders. An important group of investigators proposed the creation of an Obsessive Compulsive Spectrum, which would include OCD but also other disorders such as Tourette syndrome body dysmorphic or pathological gambling.

The biomedical signal processing is directed to the development of specific algorithm for every specific kind of signal, to reach a more accurate diagnosis (2). The biomedical signal processing is divided in several steps: registration, processing and classification (3). Electrocardiography, phonocardiography, electroencephalography (EEG), magnetoencephalography (MEG) or electromyography are examples of biomedical signals.

The information of these biomedical signals may not be obtained immediately, needing complex signal processing tools (4). The main objectives of biomedical signal processing are (4):

- reduce the subjectivity of manual measurements.

- extract features in order to characterize information contained in a signal.
- noise reduction.
- mathematical (signal) modelling and simulation for a better understanding of physiological processes.

In the present work we are going to analyse magnetoencephalograms, which are a record of magnetic fields produced by electrical activity within the brain.

In spite of the fact that neurophysiological techniques have broadly been used in the investigation of mental disorders, and although they made possible the creation of statistical models with high sensitivity and specificity, their use in every day practice has been quite limited. Surely, this is partly due to the incorrect choice of analysis process, which would bring about the loss of significant information contained in the brain signal (5). In this point, the nonlinear analysis methods, such as complexity become important for extracting clinically significant information hidden in the signal.

The analysis of complex parameters, obtained from EEG or MEG, estimates the predictability of brain oscillations and/or the number of oscillators that produce the recorded signals (5). Moreover, since complexity parameters are sensitive to the temporal components of brain activity, their study may allow us to reach a better understanding of the dynamical nature of psychiatric disorders.

We chose the Lempel-Ziv complexity (LZC) algorithm, which works by scanning through the input string for successively longer substrings until it finds one that has not previously been registered. This algorithm has been used to assess several mental disorders such as Alzheimer, Schizophrenia, Depression or ADHD.

In the present work we analysed the MEG recordings of 13 patients diagnosed of OCD (DSM and ICD) and 60 healthy controls, using the LZC algorithm. The results show a positive correlation between age and LZC values within controls and OCD patients. LZC values were smaller in the OCD group although the regression coefficient in the OCD group was bigger than in the control group, showing a completely different behaviour of LZC among OCD and control group. An asymmetry between both lateral regions was found in the OCD sample but not in

the controls. Moreover, the frontal region of OCD showed alterations that could be related with previous findings in the frontal lobe.

Introducción

1.1 Resumen.

1.2 Descripción del Trastorno obsesivo compulsivo.

1.3 Resultados de estudios previos.

1.4 Complejidad cerebral.

1.1 Resumen.

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se caracteriza por la presencia de obsesiones y compulsiones que causan un malestar afectivo y una repercusión en distintas esferas de la vida del paciente clínicamente significativos.

El fenómeno primordial del TOC es la obsesión, entendiendo como tal cualquier pensamiento, sentimiento, impulso o imagen de carácter insólito y parasitario que aparecen de forma repetitiva, generando una lucha ansiosa del psiquismo en una atmósfera de duda. El segundo elemento esencial del TOC es la compulsión, fenómeno secundario a la obsesión. Se trata de comportamiento repetitivo y estereotipado o un acto mental dirigido a reducir la ansiedad causado por la presencia de la obsesión. Con ello obtiene el alivio del malestar generado por la obsesión, no genera placer en si mismo (hecho muy importante y diferenciador de otros trastornos), y a la larga puede ser tan molesto o provocar una repercusión en la vida del sujeto tan significativa, si no más, como la de las obsesiones, por lo que el paciente se encuentra entre el intento de resistirse a realizarlo y la realización del mismo.

El TOC se haya clasificado en del DSM IV y en la CIE-10 dentro de los trastornos de ansiedad junto con:

Tabla 1. El TOC en las clasificaciones internacionales	
Trastornos de ansiedad (DSM-IV)	Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos (CIE-10).
Trastorno de angustia sin agorafobia	Trastornos de ansiedad fóbica
Trastorno de angustia con agorafobia	Agorafobia.
Agorafobia sin historia de trastorno de angustia	Fobias sociales.
Fobia específica	Fobias específicas (aisladas).
Fobia social	Otros trastornos de ansiedad.
Trastorno obsesivo-compulsivo	Trastorno de pánico (ansiedad paroxística episódica).
Trastorno por estrés postraumático	Trastorno de ansiedad generalizada.
Trastorno por estrés agudo	Trastorno mixto ansioso-depresivo.
Trastorno de ansiedad generalizada	Otro trastorno mixto de ansiedad.
Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica	Otros trastornos de ansiedad especificados.
Trastorno de ansiedad inducido por sustancias	Trastorno de ansiedad sin especificación.
Trastorno de ansiedad no especificado	Trastorno obsesivo-compulsivo.
	Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación.
	Reacción a estrés agudo.
	Trastorno de estrés post-traumático.
	Trastornos de adaptación.
	Otras reacciones a estrés grave.
	Reacción a estrés grave sin especificación.
	Otros trastornos neuróticos

El motivo para clasificar el TOC dentro de los trastornos de ansiedad se debe a:

- la existencia de obsesiones, que el sujeto vive como egodistónicas, produce ansiedad, lo que le lleva a realizar actos, las compulsiones, con la finalidad de calmar la clínica ansiosa.
- tanto en los trastorno de ansiedad como en el TOC se produce conductas evitativas ante las situaciones que generan ansiedad.

Sin embargo, su ubicación es motivo de constante polémica entre quienes consideran que la clínica, curso, epidemiología y hallazgos neurobiológicos, lo diferencian sustancialmente del resto de trastornos por ansiedad. Un importante grupo de investigadores considera incluso necesaria la creación del Espectro Obsesivo Compulsivo que incluiría, además del TOC, a otros trastornos como el síndrome de Tourette, T. dismórfico, o el Juego Patológico (ver figura 1). Abogan por la existencia de un continuum dimensional con dos polos, la compulsividad y la impulsividad. El TOC estaría situado en el extremo de la compulsividad mientras que trastornos como el Juego Patológico estarían en el polo impulsivo (1).

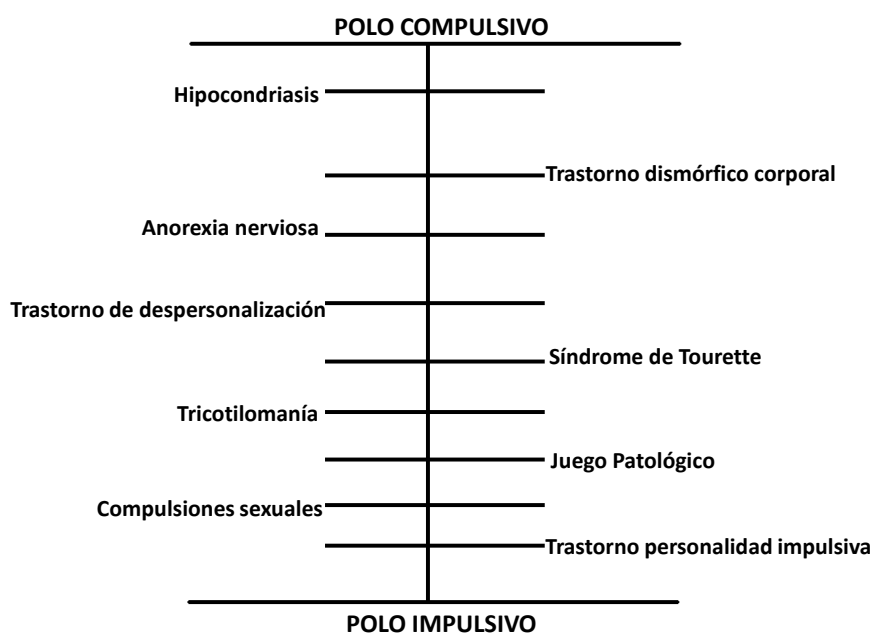


FIGURA 1. Espectro obsesivo compulsivo de Hollander, modificado de Hollander (1)

El procesado de señales biomédicas es una rama del conocimiento destinada al desarrollo de algoritmos específicos para los distintos tipos de señales

y aplicaciones, que posibiliten el establecimiento de diagnósticos más precisos (2). El procesado de señales biomédicas consta de las siguientes fases: 1º registro (detección, muestreo, digitalización, pre-procesado y almacenamiento de la señal); 2º procesado (segmentación, filtrado y determinación de los patrones a detectar); y 3º clasificación y extracción de características (3). Ejemplos de señales biomédicas son el electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma, fonocardiograma, ecografía o el magnetoencefalograma.

La información de las señales biomédicas puede no ser percibida de forma inmediata, siendo necesario extraerla bien mediante procesos muy simples (mediante inspección visual) o muy complejos (mediante herramientas avanzadas de procesado de señal) (4). Los objetivos principales del procesado de señales biomédicas son los siguientes (4):

- Reducción de la subjetividad de las medidas manuales.
- Extracción de características: extrayendo información que no puede obtenerse por inspección visual.
- Reducción de ruido.
- Modelado matemático y simulación: lo que nos ofrece la posibilidad de penetrar en el conocimiento de las relaciones entre los parámetros del modelo y las características de la señal observada.

Las señales que vamos a analizar en este trabajo se denominan magnetoencefalogramas, que son registros de los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro.

Las técnicas neurofisiológicas se han utilizado ampliamente en el campo de la investigación de los trastornos psiquiátricos, y pese a que los resultados de algunos estudios permitieron la construcción de modelos estadísticos de notable sensibilidad y especificidad, el paso a la práctica clínica diaria no se ha dado. Sin duda, parte de la culpa de esto se debe a la incorrecta elección de los procedimientos de análisis, lo que propiciaría la pérdida de elementos importantes de la información contenida en la señal cerebral (5). Es en este punto donde empiezan a cobrar importancia los métodos de análisis no lineal, como el estudio de la complejidad, para el procesamiento de los datos neurofisiológicos.

El objetivo de los parámetros de complejidad es estimar la predictibilidad, electroencefalográfica o magnetoencefalográfica, de las oscilaciones cerebrales y/o el número de osciladores independientes que subyacen tras las señales observadas (5). Además, los parámetros de complejidad podrían ser sensibles a los componentes temporales de la actividad cerebral, lo que podría abrir una puerta al conocimiento de la naturaleza dinámica de los trastornos psiquiátricos.

1.2 Descripción del Trastorno obsesivo compulsivo.

1.2.1 Clínica/criterios diagnósticos.

Obsesiones

Una obsesión es un pensamiento, sentimiento, idea o una sensación intrusa, parasitaria, repetitiva y egodistónica. Estas obsesiones son reconocidas por el paciente como propias (no son impuestas) y causan resistencia, lo que supone una lucha generadora de ansiedad.

Se pueden presentar de distintas formas, siendo las más frecuentes (6):

- a) Impulsos obsesivos-agresivos (fobias de impulsión)
- b) Imágenes o representaciones obsesivas.
- c) Temores obsesivos (fobias obsesivas).
- d) Ideas obsesivas
- e) Duda.

Compulsiones

Entendemos como tales las conductas conscientes, estandarizadas y repetitivas originadas para paliar la ansiedad generada por la obsesión, pero que no son placenteros en si mismos. El paciente reconoce este comportamiento como absurdo , y la continua resistencia a realizarlos es generadora de más tensión.

Respecto a la temática más frecuente tanto de las obsesiones como de las compulsiones se recogen en la siguiente Tabla 2 (7):

Tabla 2. Síntomas obsesivo-compulsivos en adultos.

Modificado de Kaplan (7)

Variable	%
Obsesiones (N=200)	
Contaminación	45
Duda patológica	42
Somáticas	36
Necesidad de simetría	31
Agresividad	28
Sexual	26
Otras	13
Múltiples obsesiones	60
Compulsiones (N=200)	
Comprobación	63
Lavado	50
Contar	35
Necesidad de preguntar o confesar	31
Simetría y precisión	28
Acumulación	18
Múltiples compulsiones	48

Aunque los contenidos suelen solaparse entre si, Insel realizó una primera clasificación en cuatro grupos sindrómicos (8):

- A) Obsesivos con rituales de limpieza.
- B) Dubitativos con conductas de repetición.
- C) Rumiadores sin conductas obsesivas.
- D) Obsesivos con enlentecimiento pero poca clínica ansiosa.

Sin embargo, la clasificación actual, surgida a partir del analisis factorial, propone las siguiente cinco dimensiones clínicas fundamentales:

- orden/simetría.
- acumulación.
- contaminación/limpieza.
- duda/comprobación.
- obsesiones sexuales/religiosas.

Tabla 3. Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el diagnóstico del trastorno obsesivo compulsivo

A. Se cumple para las obsesiones y las compulsiones:

Las obsesiones se definen por 1, 2, 3 y 4:

1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos
2. Los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real
3. La persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos
4. La persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento)

Las compulsiones se definen por 1 y 2:

1. Comportamientos (p. ej., lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o actos mentales (p. ej., rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente
2. El objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir o bien resultan claramente excesivos

B. En algún momento del curso del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales.

Nota: Este punto no es aplicable en los niños.

C. Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (suponen más de 1 hora al día) o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.

D. Si hay otro trastorno, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (p. ej., preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno por consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor).

E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

1.2.2 Epidemiología.

El TOC es un trastorno crónico, de gravedad variable y según estudios recientes, relativamente frecuente, si bien en un principio se consideró como poco común.

A partir de la década de los 80 del siglo pasado, aumentó el interés por conocer las características epidemiológicas de este trastorno y se llevaron a cabo varios estudios en este sentido. Uno de ellos fue el ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) llevado a cabo en Estados Unidos por el *National Institute of Mental Health* con la finalidad de estimar la prevalencia de los distintos trastornos mentales en la población general de EE.UU. Los resultados fueron de una prevalencia del 1'6% en un periodo de 6 meses y del 2'9% a lo largo de la vida. Estudios posteriores han aportado datos poco consistentes, con tasas que oscilan del 0'3 al 3% (9-11) (ver en las Tablas 4 a 7 los resultados de los distintos estudios). La importante variabilidad de las cifras se podría explicar por la diferente pericia clínica de los entrevistadores, por las ayudas técnicas o por las características de la población estudiada en cada caso.

De cualquier modo, se trata de un trastorno con una importante prevalencia, que lo convertiría en el cuarto trastorno psiquiátrico más frecuente, superando las tasas de otras patologías, como la esquizofrenia o la anorexia nerviosa.

La distribución por sexos es equitativa, surgiendo eso sí, diferencias en el inicio del trastorno según los sexos (6). Aunque habitualmente su inicio suele situarse en la adolescencia tardía, sobre todo en varones, y algo más tarde (alrededor de los 22 años) en mujeres, no es infrecuente su aparición en población infantil (9). Dos terceras partes de los casos presentan la clínica antes de los 25 años, y sólo el 15% una vez sobrepasados los 35 años.

Tabla 4. Prevalencia de TOC en los estudios que han empleado el Protocolo de entrevistas diagnósticas (DIS, *Diagnostic Interview Schedule*) (11)

Estudio	País	Tamaño muestral	Tasas de prevalencia-vida	Tasas de prevalencia-año
Helzer y cols. (1985)	Estados Unidos	360	8.0	-
Karno y cols. (1988)	Estados Unidos	18,571	2.3	1.3
Bland y cols. (1988)	Canadá	3258	2.3	1.4
Canino y cols. (1987)	Puerto Rico	1513	2.5	1.8
Hwu y cols. (1989)	Taiwán	11,004	0.7	0.4
Wells y cols. (1989)	Nueva Zelanda	1498	2.2	1.1
Lee y cols. (1990)	Corea	5100	1.9	1.1
Stefansson y cols. (1991)	Islandia	865	2.0	-
Wittchen y cols. (1992)	Alemania	481	2.1	1.6
Chen y cols. (1993)	Hong-Kong	7651	1.1	-
Németh y cols. (1997)	Hungría	1200	2.7	-

Tabla 5. Prevalencia de TOC en los estudios que han empleado la CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*)(11)

Estudio	País	Tamaño muestral	Tasas de prevalencia DSM-IV	Tasas de prevalencia CIE-10
Stein y cols. (1997)	Canadá	2261	3.1 (CIDI) ^a 0.6 (SCID) ^a	-
Bijl y cols. (1998)	Holanda	7076	0.9 ^b 0.5 ^c 0.3 ^a	-
Wittchen y cols. (1998)	Alemania	3021	0.7 ^b 0.6 ^c	-
Grabe y cols. (2000)	Alemania	4075	0.5 ^b /0.39 ^c 2.0 ^{d,b} /1.6 ^{d,c}	-
Henderson y cols. (2000)	Australia	10,600	-	0.4 ^b
Andrade y cols. (2002)	Brasil	1464	-	0.3 ^{a,b,c}
Cílli y cols. (2004)	Turquía	3012	3.0 ^c	2.2 ^b
Jacobi y cols. (2004)	Alemania	4181	0.7 ^c 0.4 ^a	-

^a Tasas al mes.^b Tasas a lo largo de la vida.^c Tasas a los 12 meses.^d Tasas para TOC subclínicos.

**Tabla 6. Prevalencia de TOC en los estudios que han empleado la SADS
(Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia)(11)**

Estudio	País	Tamaño muestral	Criterios diagnósticos	Tasas de prevalencia
Weissman y cols. (1978)	Estados Unidos	511	Research Diagnostic Criteria	0.0 ^a
Faravelli y cols. (1989)	Italia	1110	DSM-III	0.7 ^a 0.6 ^b
Mohammadi y cols. (2004)	Irán	25,180	DSM-IV	1.8 ^a

^a Prevalencia vida.

^b Prevalencia puntual.

Tabla 7. Prevalencia de TOC en los estudios que han empleado otros instrumentos (11).

Instrumento	Estudio	País	Tamaño muestral	Criterios diagnósticos	Tasas de prevalencia
CIS-R/SCAN	Jenkins y cols. (1997 ^{a,b})	Reino Unido	10,108	CIE-10	1.6 ^a
CIS-R/SCAN	Torres y cols. (2004)	Reino Unido	8580	CIE-10	1.1 ^a
SPIKE	Degonda y cols. (1993) ^b	Suiza	591	DSM-III	0.3 ^c (1986) 0.8 ^c (1988)
SPIKE	Angst y cols. (2004) ^b	Suiza	591	DSM-IV	3.5 ^c 0.7 ^d
QMPA / DSM-III SCL	Almeida-Filho y cols. (1997)	Brasil	2345	DSM-III	0.7 ^c
QMPA / DSM-III SCL	Almeida-Filho y cols. (1997)	Brasil	2384	DSM-III	2.1 ^c
ASI	Henderson y cols. (1988)	Estados Unidos	497	DSM-III	2.8 ^e
SPE	Nestadt y cols. (1994)	Estados Unidos	810	DSM-III	0.3 ^f
MINI/FPI/SCID	Faravelli y cols. (2004a,b)	Italia	2363	DSM-IV	2.4 ^c 1.1 ^d 1.1 ^g

SCAN = Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. SPIKE = Structured Psychopathological Interview and Rating of the Social Consequences of Epidemiology. QMPA=Cuestionario de Morbilidad Psiquiátrica de Adultos. DSM-III SCL=DSM-III Symptom Checklist. ASI=Anxiety Symptoms Interview.

SPE=Standardized Psychiatric Examination. MINI=Mini International Neuropsychiatric Interview.

FPI=Florence Psychiatric Interview. SCID=Structured Clinical Interview for DSM-IV. ^a Tasas a 1 semana.

^b Ambos estudios estudiaron la misma muestra aunque en distintas épocas. ^c Tasas de prevalencia vida.

^d Tasas anuales. ^e Tasas para un periodo desconocido ^f Tasas mensuales. ^g Prevalencia puntual.

1.2.3 Comorbilidad.

El TOC frecuentemente se presenta de forma conjunta con otros trastornos. En el estudio ECA se encontró que había el doble de pacientes con “TOC complicado” (TOC y algún otro trastorno DSM), que de pacientes TOC no complicados (12). Igualmente, en la encuesta británica de comorbilidad psiquiátrica (*UK Psychiatric Comorbidity Survey*), el TOC se presentaba de forma comórbida hasta en un 62% de los pacientes, cifra un 10% superior al de cualquier otro diagnóstico neurótico (13). En un estudio Australiano, hasta el 79’7% de los pacientes con TOC tenían algún otro trastorno psiquiátrico (14).

Trastorno bipolar

En un estudio realizado a partir de los datos de la ECA se encontró que el riesgo de padecer TOC de aparición tardía estaba aumentado en los sujetos con TBP (15). En un estudio realizado en Alemania, Grabe y cols hallaron que la prevalencia de Trastorno Bipolar (TBP) estaba aumentada en la mujeres con TOC (16). Finalmente, en un estudio de seguimiento realizado en Suiza, encontraron que la prevalencia de TOC o de trastornos del espectro obsesivo estaban aumentados de forma significativa en los pacientes con trastornos del espectro bipolar, TBP tipo II, y “trastorno bipolar menor” (17).

Trastorno Depresivo Mayor

Varios estudios han reflejado la asociación entre el TOC y el trastorno depresivo mayor (14), si bien la relación temporal entre ambos trastornos sigue siendo controvertida. Así pues, en la literatura disponemos de trabajos que hablan de la aparición en primer lugar del TOC (18;19), y otros que sitúan al Trastorno Depresivo Mayor en el origen (15;20).

En cualquier caso, la presentación conjunta de la obsesión y la depresión es evidente en la práctica clínica (6): en torno al 30% de los pacientes con melancolía presentan clínica obsesiva antes o durante el episodio depresivo, siendo similar la cifra de pacientes obsesivos que presentan trastornos depresivos (6). La observación de esta frecuente asociación no es en absoluto reciente, existiendo numerosas muestras de autores clásicos en las que queda patente: Lewis (1934),

Gittleson (1966), Coryell (1981). Así pues, no es extraño que en una melancolía surjan ideas obsesivas, ni que en el curso de un trastorno obsesivo ocurran episodios depresivos. De hecho en ocasiones es muy complicado diferenciar si las ideas obsesivas son primarias o secundarias a un trastorno afectivo, ya que en algo menos del 10% los síntomas afectivos y obsesivos se inician simultáneamente (21).

Sin embargo, la relación entre ambos trastornos no está en ningún caso aclarada. Hay datos que sugieren un origen común del TOC y de la depresión como son la alta presentación conjunta, la respuesta a fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina y la clomipramina, o la superposición de anomalías biológicas (aplanamiento de la respuesta de la hormona de crecimiento a la clonidina, test de supresión de la desametasona anormales, disminución de la latencia REM, disminución de la B_{max} de imipramina y serotonina, si bien todas estas alteraciones se suelen atribuir a la depresión concomitante en pacientes obsesivos más que con alteraciones biológicas idiosincrásicas de la enfermedad). Sin embargo, también hay datos contrarios a un origen común como son el distinto curso y pronóstico (los trastornos obsesivos se inician en la infancia y suelen tener un curso crónico, mientras los depresivos se inician más tarde y tienen un curso episódico) o la respuesta terapéutica, que aunque pueda parecer inicialmente similar, presenta importantes diferencias (respuesta a la terapia de conducta y determinadas intervenciones de psicocirugía en los pacientes obsesivos pero no en los depresivos).

Aunque la existencia de estos datos ha llevado a plantear a algunos autores que los estados obsesivos sean un subtipo atípico de trastorno depresivo (22), esta posibilidad no es muy plausible. Parece mucho más probable que si bien se tratan de trastornos diferentes, compartirían una cierta predisposición, lo cual podría llevar a pensar en la existencia de mecanismos etiopatogénicos comunes.

Más allá de las dificultades nosológicas y sea cual sea el tipo de relación existente entre ambos trastornos, es innegable la frecuente presentación conjunta, y que esto origina importantes dificultades metodológicas en la investigación ya que las muestras de pacientes obsesivos se encuentran habitualmente “contaminadas” por la clínica afectiva, lo que plantea dudas sobre la validez de los resultados y dificultades en las comparaciones entre los estudios.

Trastornos de ansiedad

En el estudio de Karno y cols (18), los trastornos fóbicos precedían al TOC. Utilizando los datos de la ECA, Crum y Anthony observaron que el riesgo de padecer TOC estaba aumentado en personas con trastornos fóbicos (15). El equipo de Angst encontró que la prevalencia de TOC estaba aumentado de forma significativa en presencia de t. de pánico, fobia social y TAG (17). Grabe y cols hallaron una alta prevalencia de trastornos de ansiedad (fobia específica, TAG y TEP) en mujeres con TOC, y en la mayoría de los casos, el diagnóstico de los trastornos de ansiedad fue previo al de TOC (20). También observaron que los sujetos diagnosticados de TOC con trastornos de ansiedad comórbidos tenían una odds ratio aumentada de trastornos depresivos y trastorno somatomorfo comparados que aquellos sin trastorno de ansiedad comórbido.

Trastornos psiquiátricos infantiles

Muy pocos trabajos han estudiado los patrones de comorbilidad del TOC infantil en una muestra epidemiológica (23-28). El estudio llevado a cabo por Flament y cols encontró que el 75% de los niños y adolescentes diagnosticados de TOC tenían uno o más diagnósticos psiquiátricos adicionales (como por ejemplo depresión mayor 25%, t. personalidad compulsiva 17%, bulimia nerviosa 17%). En un estudio prospectivo, Douglas y cols encontraron que la depresión y el abuso de sustancias en la adolescencia temprana eran factores de riesgo para el desarrollo de TOC en la edad adulta (25). Zohar encontró que las tasas de síndrome de Tourette y trastorno de tics (crónico o transitorio) en adolescentes con TOC eran significativamente superiores que la de los adolescentes sin TOC (24). Estos resultados fueron posteriormente confirmados por un estudio prospectivo realizado por Peterson quien encontró que la presencia de tics en la infancia y al inicio de la adolescencia predecía un aumento de sintomatología de TOC en la adolescencia tardía y comienzo de la edad adulta. También observaron que la presencia de sintomatología de TDAH en la adolescencia se seguía de la presencia de más sintomatología TOC en el comienzo de la edad adulta (28).

1.2.4 Etiopatogenia.

Las primeras pruebas de la existencia de una base biológica en el TOC surgieron en la década del veinte del siglo pasado. La encefalitis letárgica de Von Economo, ampliamente distribuida por Europa y Estados Unidos, dejó secuelas en los individuos afectados con síntomas claramente superponibles a los de los pacientes afectados de trastornos obsesivos primarios (29), lo que permitió relacionar las regiones subcorticales en la etiología del TOC.

Posteriormente, estudios que investigaban la presencia de sintomatología obsesiva compulsiva en pacientes con varias patologías orgánicas (corea de Sydenham, infecciones estreptocócicas, traumatismos craneoencefálicos...) han permitido profundizar nuestro conocimiento en esta materia.

1.2.4.1 Genética.

Aunque aún no hay datos que permitan asociar un determinado gen a la etiopatogenia del TOC, muchos son los indicios que hablan a favor de la existencia de un componente hereditario (22):

- La probabilidad de presentar TOC en los familiares de pacientes de probandos con TOC es de tres a cinco veces superior en comparación con las familias de los probandos control (7).
- Los estudios de concordancia en gemelos muestran una mayor tasa de concordancia en los monocigóticos que en los dicigóticos

El TOC es un trastorno heterogéneo desde el punto de vista de la sintomatología, lo que puede generar dificultades a la hora de hacer estudios de vulnerabilidad genética. La variabilidad de los subtipos clínicos en la investigación de genes se traduce en variabilidad en la expresión fenotípica. Así pues, al realizar los trabajos para estudiar los componentes hereditarios del TOC deberían tenerse en cuenta los subgrupos clínicos.

Estudios familiares.

Desde hace más de 75 años se están realizando estudios familiares. La conclusión general de estos estudios es que las tasas de TOC son significativamente mayores en los familiares de pacientes diagnosticados. Sin embargo estos estudios

no nos permiten diferenciar los componentes genéticos de otros factores ambientales que se se transmitan con las familias. En la Tabla 8 están recogidos los estudios familiares realizados hasta la fecha.

La mayoría de los estudios familiares, sobre todo los realizados antes de 1980, han obtenido la historia familiar de forma indirecta, lo que puede producir datos menos exactos. En todos los estudios realizados a partir de 1987 o bien se entrevistó a algún familiar de forma directa. (Mc Keon & Murray 1987), o bien se entrevistaron a todos los familiares que estuvieron disponibles y se utilizaron criterios diagnósticos estandarizados (30-41). Los resultados de estos estudios apoyan la hipótesis de que algunas formas del TOC son familiares.

De los estudios mencionados, siete se llevaron a cabo sobre pacientes con TOC en la infancia o adolescencia y seis con pacientes adultos. En todos los estudios en los que se entrevistaron a pacientes adultos diagnosticados de TOC hubo una evidencia consistente de que el TOC es familiar, si bien la estimación del riesgo observado entre los distintos estudios varía.

La prevalencia de TOC en familiares de probandos es claramente elevada: 12% en los familiares de primer grado de casos frente al 2% de los familiares de controles sanos (42). Las tasas de familiares afectados por el TOC varían en función factores relacionados con la definición de probando, la comorbilidad con tics o la edad de inicio temprana del trastorno (31;43;44). Así por ejemplo, las tasas de tics eran mayores en los familiares de probandos con TOC, y las tasas de TOC eran mayores en los probandos con tics (31;45). Las tasas de morbilidad del TOC son significativamente más altas entre los familiares de los probandos con TOC cuya edad al inicio está por debajo de los 14 años (46), de modo que la tasa de TOC entre familiares de adultos con TOC es aproximadamente el doble que en controles, pero las tasas de TOC entre familiares de niños y adolescentes con TOC multiplicaron por diez respecto a la de los controles (42). Datos que apoyan los obtenidos por Nestadt y cols, quienes hallaron que no había casos en familiares de probandos cuya edad al inicio superara los 18 años (31).

Tabla 8. Estudios familiares de TOC (47).				
Estudio	TOC	TOC subclínico	Controles.	
Luxenburger [1930]	0.08	0.08	—	
Lewis [1935]	—	0.327	—	
Brown [1942]	0.073	—	—	
Rüdin [1953]	0.040	0.070	—	
Kringlen [1965]	0.198	—	—	
Rosenberg [1967]	0.004	—	—	
Insel et al. [1983]	0	0.150	—	
Rasmussen and Tsuang [1986]	0.045	0.114	—	
<i>Estudios familiares de adultos</i>			TOC	TOC subclínico
Mckeen and Murray [1987]	0.007	—	0.007	—
Bellodi et al. [1992]	0.034	—	—	—
Black et al. [1992]	0.025	0.156	0.023	0.029
Nicolini et al. [1993]	0.049	—	—	—
Pauls et al. [1995]	0.103	0.079	0.019	0.020
Nestadt et al. [2000b]	0.117	0.046	0.027	0.030
Albert et al. [2002]	0.035	—	—	—
<i>Estudios familiares de niños</i>			TOC	TOC subclínico
Lenane et al. [1990]	0.170	—	—	—
Riddle et al. [1990]	0.095	—	—	—
Leonard et al. [1992]	0.130	—	—	—
Reddy et al. [2001]	0.050	—	0	—
Chabane et al. [2005]	0.170	—	—	—
Hanna et al. [2005]	0.225	—	0.026	—
Rosario-Campos et al. [2005]	0.227	0.065	0.009	0.015

Estudios familiares de TOC: como se observa, los riesgos relativos de presentar el trastorno o síntomas del mismo es mayor en los familiares de pacientes diagnosticados que en los controles.

En un estudio familiar controlado concluyeron que el TOC de inicio precoz es altamente familiar, las tasas de TOC en los familiares de primer grado de probandos con TOC de inicio temprano eran significativamente mayores a las tasas de los TOC de inicio tardío (32). Estos resultados sugieren que probablemente, la edad temprana de inicio es una característica valiosa para definir un subtipo familiar del trastorno.

Además se ha visto que los familiares tienen mayor probabilidad de presentar el mismo tipo de obsesiones y compulsiones que los probandos (orden, comprobación, simetría) (48).

Al estudiar los trastornos de ansiedad en los familiares de primer grado de probandos con TOC, se vio que no había mayores tasas para la fobia específica o social, pero sí la había para el TAG, trastorno de ansiedad por separación, trastorno de pánico y de agorafobia (31;49;50).

Los datos expuestos sobre los estudios familiares apoyan el hecho de que el TOC, sólo o comórbido con otros trastornos, es una condición influenciada por factores genéticos.

Estudios de gemelos.

En estos estudios se compara si la presencia de un determinado rasgo (en nuestro caso el TOC) es mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Los gemelos monocigóticos comparten el 100% de su ADN, son genéticamente idénticos, mientras que los dicigóticos comparten el 50% de su ADN. Si un determinado rasgo se presenta con mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos podemos concluir que tiene un importante componente genético.

Se han realizado pocos estudios de gemelos con TOC y los realizados son casos aislados o con pocos pacientes. Además los estudios difícilmente se pueden comparar entre sí al no utilizar criterios estandarizados de diagnóstico. No obstante, a pesar de las dificultades ya mencionadas, los resultados siempre han apoyado la existencia de un componente genético del trastorno, con tasas de concordancia en monocigóticos entre el 53 y el 87% y tasas de concordancia en dicigóticos entre el 22 y el 47% (45;51-53). En la Tabla 9 se resumen los estudios de gemelos publicados desde 1929.

Tabla 9 Estudios de gemelos con TOC (54)			
Tipo de Estudio	Número de gemelos	Concordancia MZ	Concordancia DZ
<i>Estudio de casos</i>			
Lange [1929]	3	1/2	-
Le Gras [1932, 1933]	1	1/1	-
Lewis [1935]	3	2/3	-
Tarozzi [1939]	1	1/1	-
Ruˆdin [1953]	1	-	0/1
Tienari [1963]	11	10/11	-
Parker [1964]	2	0/2	-
Woodruff and Pitts [1964]	1	1/1	-
Inouye [1965]	14	8/10	1/4
<i>DSM-III/DSM-III-R TOC</i>			
Marks y cols. [1969]	1	1/1	—
Tarsh [1978]	1	—	1/1
Hoaken and Schnurr [1980] McGuffin and Mawson [1980] Carey and Gottesman [1981]	1	0/1	—
Torgersen [1983]	2	2/2	—
Torgersen [1983]	30	13/15	7/15
McKeon y cols. [1984]	12	0/3	0/9
Mahgroub y cols. [1988]	1	0/1	—
Kim y cols. [1990]	1	1/1	—
Andrews y cols. [1990a, b]	1	1/1	—
Lewis y cols. [1991]	48	0/18	0/30
Cryan y cols. [1992]	3	3/3	—
	1	1/1	—
<i>Dimensiones OC</i>			
Young y cols. [1971]	32	0	
Torgersen [1980]	99	0.18 (hombres); 0.23 (mujeres)	
Clifford y cols. [1984]	419	0.44 (rasgos); 0.47 (síntomas)	
Jonnal y cols. [2000]	527	0.33 (obsesiones); 0.26 (compulsiones)	
Eley y cols. [2003]	4,564	0.65 (comportamiento OC)	
Hudziak y cols. [2004]	4,246	0.45–0.61	

Además, si estudiamos la presencia de TOC subclínico en familiares de probando con TOC, observamos que las tasas de concordancia son aún superiores en monocigóticos que en dicigóticos (21;53;55), y que el tipo de síntoma y la respuesta al tratamiento es más similar en monocigóticos que en dicigóticos (56;57).

Estudios de segregación

Una vez establecida la existencia de un componente genético en la transmisión del trastorno, el siguiente paso es intentar ajustar los patrones de transmisión familiar a algún modelo genético. El patrón de transmisión, o

segregación, se investiga a través de varias generaciones de familias multiafectadas por un determinado trastorno, observando cómo aparece éste entre las distintas generaciones.

Aunque los estudios de segregación no pueden probar la existencia de genes implicados en la transmisión, si que pueden demostrar patrones dentro de las familias que son congruentes con modelos simples de herencia. Hasta la fecha se han realizado 5 estudios de segregación con TOC.

- Nicolini y cols (58): emplearon el análisis de segregación compleja en una muestra de individuos diagnosticados de TOC, tics motores crónicos o síndrome de Tourette, y encontraron que el modelo autosómico dominante era más compatible con los grados observados de segregación. Sin embargo, debido al reducido tamaño muestral de probandos en el trabajo, no pudieron rechazar ni el modelo autosómico dominante ni el modelo autosómico recesivo.

- Cavallini y cols (59): confirmaron la presencia de un *locus* mayor con propiedades mendelianas que explicaba la mayor parte de la responsabilidad genética del TOC. Sin embargo, admitían que en caso de que se ampliaran los límites fenotípicos del TOC (TOC, síndrome de Tourette y tics motores crónicos), podría tener cabida cierta heterogeneidad en su modelo de transmisión familiar. Encontraron así mismo que existían diferencias en los valores de penetrancia de los fenotipos de TOC entre hombres y mujeres, siendo éstos ligeramente más elevados en las mujeres.

- Alsobrook y cols (60): intentaron limitar la heterogeneidad fenotípica del TOC. Para ello clasificaron a las familias en función a cuatro factores analíticos de dimensiones de síntomas del TOC. Realizaron un análisis de segregación de 96 familias que les permitió rechazar el modelo de no transmisión, aportando evidencia de que el TOC se transmite genéticamente. Sin embargo, no pudieron especificar un modo de transmisión concreto. Cuando únicamente se analizaron las familias de probandos con puntuaciones altas de simetría/orden, sólo se rechazó la forma de herencia poligénica, lo que indica la afectación de un *locus* mayor.

- Nestadt y cols (61): encontraron que ningún modelo mendeliano dominante o codominante se podía rechazar, lo que indicaba la afectación de un *locus* mayor. No obstante, observaron factores familiares no explicados que eran importantes en la expresión del TOC, como por ejemplo, la existencia de una heterogeneidad

significativa de acuerdo con el género del probando. Realizaron un análisis de segregación de las familias con probandos masculinos y femeninos, y observaron que la transmisión del TOC en las familias de probandos femeninos fue compatible con el modelo del *locus* mayor mendeliano (ya fuera dominante o codominante), mientras en las familias de probandos masculinos encontraron una forma de transmisión mendeliana como la más compatible aunque con menos evidencia que en el grupo femenino.

-Hanna y cols (44): encontraron evidencia de un *locus* de susceptibilidad mayor en las familias estudiadas a partir de probandos con TOC de inicio precoz. Sin embargo, como en el análisis de segregación compleja mencionado previamente de Nestadt, se encontró que los modelos mendelianos explican sólo parcialmente la agregación familiar observada, con efectos familiares residuales que también desempeñan un papel en la expresión del trastorno. Las familias estudiadas a partir de probandos femeninos permitieron el rechazo del modelo mendeliano recesivo, mientras que las estudiadas a partir de probandos masculinos no lo permitieron. Además, según el modelo dominante, se encontró que las mujeres tenían una penetrancia mayor que los hombres, en línea con los resultados previos obtenidos por Nestadt.

Si bien los resultados de todos estos estudios aportaban evidencias de que la heredabilidad del TOC dentro de las familias era consistente con la transmisión genética, los modelos propuestos variaban entre los distintos estudios. Esto no es sorprendente si tenemos en cuenta lo heterogéneo de la clínica y la variabilidad de los patrones familiares. Es bastante probable que el TOC se trate de un trastorno de herencia oligénica, con la existencia de varios genes importantes para la expresión del síndrome (42). Recientemente se ha demostrado que hay al menos cuatro grupos de síntomas que comprometen el fenotipo del TOC y que parecen ser heredables (62;63).

Estudios de ligamiento

Una vez se ha tenido la sospecha de que una enfermedad tiene una etiología genética, el siguiente paso es intentar identificar dicho gen. La finalidad de los estudios de ligamiento es averiguar si un determinado gen, o varios genes, se asocian a la presencia o no de una enfermedad. Para establecer esta relación se

utilizan marcadores genéticos localizados en la región cromosómica de interés (donde sospechamos que se localiza el gen responsable de la enfermedad), y vemos cómo se transmite a través de varias generaciones de una misma familia afectada por la enfermedad a estudiar. Si la enfermedad y el marcador genético se transmiten juntos, podemos afirmar que en esa región existe un gen que interviene en la aparición de la enfermedad. Los estudios de ligamiento son muy útiles en enfermedades causadas por un solo gen, pero tienen unos resultados más limitados en las que se cree que intervienen varios genes.

El primer estudio de ligamiento analizó a 57 familiares de 7 probandos con edad de inicio del TOC entre 3 y 14 años, de los cuales 27 recibieron en algún momento de su vida el diagnóstico de TOC. Se genotiparon regiones de los cromosomas 2, 9 y 16 señalándose como la región con mayor fuerza de ligamiento la 9p24 (64). Esta misma región también fue señalada en el estudio familiar John Hopkins TOC (31).

Sin embargo, en el estudio realizado por Shugart y cols en 2006, siendo éste el estudio más reciente y más amplio hasta la fecha, las regiones que se señalaron como más susceptibles fueron 3q, 7p, 1q, 15q, y la 6q. Realizaron el *genome-scan* de 219 familias, e incluyeron tanto familiares de primer rango como más alejados, utilizando desde una definición estricta hasta otra algo más laxa del TOC (con lo que se incluía tanto casos seguros como probables). La evidencia de ligamiento más importante se obtuvo con la definición más laxa del TOC, señalándose la región 3q27-28, que codifica el receptor 3C de la serotonina (65).

Utilizando los resultados del trabajo anterior, Samuels y cols examinaron si las distintas regiones cromosómicas podrían relacionarse con la acumulación compulsiva en las familias con TOC, obteniéndose un ligamiento significativo en el cromosoma 14 (66).

Un reproche a realizar en todos estos estudios es que los tamaños muestrales eran muy pequeños.

Estudios de asociación

El procedimiento consiste en comparar la frecuencia de alelos de un polimorfismo concreto en individuos no emparentados afectados por una misma enfermedad, con la frecuencia de presentación en individuos sanos de la misma

población. La principal ventaja respecto al resto de los estudios es que permiten identificar a genes que confieren un riesgo moderado de una enfermedad. Un primer procedimiento en los estudios de asociación es determinar los “genes candidatos” a investigar: genes que por su localización en regiones cromosómicas identificadas en estudios de ligamiento (genes candidatos posicionales), o porque estén implicados en alguna hipótesis fisiopatológica de la enfermedad (genes candidatos funcionales), se cree pueden estar implicados en la aparición de la enfermedad. Actualmente no se ha completado ningún estudio de asociación amplio del genoma (GWAS) del TOC.

- Catecol-O-metiltransferasa (COMT):

Es una enzima encargada de la metabolización de monoaminas y está codificada por un gen localizado en la región 22q11. Se ha asociado la presencia de sintomatología obsesiva compulsiva en pacientes adultos e infantiles con microdelecciones en esta región (67;68). El primer hallazgo que relacionaba la COMT y el TOC se realizó en 1997 por Karayiorgou (69) que describió un alelo funcional de este gen, el Val158met, en el que el enzima trabajaba entre 3 y 4 veces menos de lo habitual. Tras este hallazgo se realizaron varios trabajos analizados por Azzam y Wathes en un metanálisis en el que concluyen que los datos obtenidos hasta la fecha resultan insuficientes para establecer una relación entre el polimorfismo de la COMT y el TOC (70).

-Monoamino-oxidasa-A (MAO-A):

Es una enzima encargada de la metabolización de monoaminas, y por lo tanto de su actividad dependen los niveles de dopamina, serotonina y noradrenalina en el cerebro. Se ha observado cierta asociación entre el alelo que codifica una variante de menor actividad de esta enzima y la aparición del TOC, especialmente si se trata de mujeres con depresión comórbida (71-73). Sin embargo los datos acumulados no son suficientemente significativos.

-Sistema dopaminérgico:

Se ha estudiado la relación del TOC y varios genes de este sistema (transportador DAT, receptores DRD1, DRD2, DRD3 y DRD4). Aunque se han encontrado algunas relaciones, sobre todo con el DRD4, no hay datos concluyentes (74-76).

-Sistema serotoninérgico:

El transportador de la serotonina (SERT) ha sido ampliamente estudiado, en concreto, la inserción (alelo largo, "L") o delección (alelo corto, "S") en la región del promotor. Algunos estudios han sugerido una asociación entre el alelo "L" y el TOC, aunque de momento sigue siendo controvertido (77-79). Otros investigadores han encontrado un polimorfismo de un único nucleótido que haría que el alelo "L" se comportase como uno "S", denominado "L_s" que no se asociaría con el TOC. Por el contrario, el alelo "L" que contiene la variante A del polimorfismo mencionado, "L_A", sí se asociaría con el TOC (80).

Se han estudiado otros genes tales como el polimorfismo del promotor del receptor 5-HT2A y 5HT1B, hallándose resultados contradictorios entre los distintos grupos de trabajo (79-87).

-Sistema Glutamatérgico:

Se ha asociado el gen de la subunidad NMDA del recetor del glutamato con el TOC mediante estudios familiares de asociación (88-90).

El gen del transportador SLC1A1 es muy interesante dada su localización en la región 9p24 (ya mencionada en los estudios de ligamiento) y su función en la neurotransmisión del glutamato. Tres grupos han encontrado asociación con este gen sin que hasta la fecha hayan aparecido datos que los contraríen (63;63;88;91). El grupo de Delorme analizó los genes de los receptores de kainato GRIK2 y GRIK3, encontrando una débil asociación con el GRIK2 que requiere replicación (92).

1.2.4.2 Factores de riesgo.

A pesar de la importancia del componente genético en el origen del TOC, el efecto de los genes puede depender además de la interacción entre ellos, de la interacción con agentes ambientales, tanto biológicos como psicosociales. A

continuación se exponen algunos factores ambientales que se han relacionado con la etiología del TOC.

Factores demográficos

Edad

En los estudios realizados durante la infancia y adolescencia, los resultados apuntan a que los casos de TOC aumentan con la edad (23;93). Los estudios realizados en adultos sin embargo, muestran que a medida que avanza la edad de los sujetos disminuyen tanto la sintomatología obsesiva compulsiva como los casos de TOC (14;94;95). Sin embargo, en un estudio encontró que en los adultos del sexo femenino, la prevalencia del TOC aumentaba con la edad (96).

Sexo

La mayoría de los estudios epidemiológicos indican que el TOC se asocia con una mayor prevalencia en el sexo femenino en la edad adulta (14;17;20;94;96;97;97-99;99-106). En la infancia sin embargo, los datos son más contradictorios, con estudios que apuntan en ambos sentidos (24;25;107-111).

Actividad laboral

Varios trabajos encuentra relación entre el TOC y el desempleo o la baja productividad económica (14-16;18;96;102;112).

Estado civil

Los individuos diagnosticados de TOC tiene menos probabilidad de estar casados (14-16;18;96;102;113). También se han visto mayores tasas de prevalencia entre divorciados o separados que entre solteros o casados (18). Otros estudios sin embargo, no encontraron diferencias en el estado civil de las personas que tuviesen o no criterios de TOC (14;102), o incluso hallaron datos que podrían apuntar en una dirección contraria a lo anteriormente expuesto. Así por ejemplo, Nestatd encontró que los síntomas obsesivos compulsivos (que no el TOC), eran mayores en los casados o viudos (114).

Educación

Algunos estudios han indicado que los pacientes con TOC se caracterizarían por ser individuos con altos coeficientes intelectuales y/o exitosa actividad académica (113;115). Sin embargo, nuevamente encontramos multitud de estudios que apuntan en ambas direcciones. Así por ejemplo, en los estudio de Degonda, Mohammadi y Nestatd se encontraron que efectivamente los sujetos con clínica obsesiva compulsiva se diferenciaban de los controles por tener mayor nivel educativo (94;102;114). Sin embargo, el grupo de Karno encontró que mientras que la prevalencia del TOC es mayor entre los que se graduaron en la facultad que entre los que no la llegaron a terminar, la prevalencia de TOC en los que se graduaron en el instituto es menor que los que no lo llegaron a terminar (18).

Raza

En términos generales, este es de los factores con resultados menos concluyentes. En el estudio de Karno y cols. se encontró que que los individuos de raza negra presentaban menores tasas de TOC a lo largo de su vida que los individuos blancos no hispanicos (18), lo que llevó a pensar que la raza negra sería un facor protector frente al TOC.

El equipo de Nestatd encontró que la prevalencia de obsesiones y compulsiones (aunque no fueran clícamente significativas) eran mayores entre los blancos que entre los no blancos (114). Otro trabajo realizado por Breslau y cols. no encontró diferencias en la aparición de TOC entre hispanos, no hispanos negros y no hispanos blancos (116).

Por otro lado, hay estudios que han presentado datos opuestos a los anteriores, encontrando mayores tasas de TOC entre adolescentes negros norteamericanos (117), entre hawaianos y samoanos (27), o en individuos de minorías etnicas en comparación con la población general en el Reino Unido (23).

Status socioeconómico.

Aunque algún estudio se ha sugerido que posiblemente los sujetos con mayor nivel socioeconómico, especialmente en los niños, presenten mayor prevalencia de TOC (118), este es un hecho controvertido que posiblemente este sesgado con otros datos importantes desde el punto de vista epidemiológico como

la mayor búsqueda de tratamiento en las clases más altas. De hecho hay estudios que no han encontrado diferencias entre clases económicas altas y bajas (17;26;96), o que han encontrado mayor prevalencia entre las clases más bajas (23).

Factores ambientales.

Estación del año en el nacimiento y otros factores temporales.

Hasta la fecha se han llevado a cabo tres estudios que investigaran la relación entre el TOC y la estación del año en el nacimiento.

El primero de ellos fue llevado a cabo por Greenberg en 1981 quien comparó los pacientes diagnosticados de neurosis obsesiva compulsiva ingresados en los hospitales de Inglaterra y Gales en el periodo 1970–1978 con una muestra del censo general del año 1971 (119). La distribución mensual de la muestra de pacientes TOC se asemejó mucho a la de la población general, por lo que no pudo asociar la aparición del TOC con el nacimiento en ninguna estación del año.

Posteriormente el equipo de Atladottir empleó una muestra de 669995 niños nacidos entre 1990 y 1999 utilizando el Registro Nacional Psiquiátrico Danés codificado en formato CIE-10. El objetivo de su estudio era investigar la existencia de variaciones en la incidencia de varios trastornos (autismo, TDAH, síndrome de Tourette y TOC) dependiendo del momento del año en el que se produjo el nacimiento. Nuevamente tampoco hallaron relación entre la estación del año y la aparición de estos trastornos (120).

Varios estudios han señalado que la prevalencia del autismo está aumentando en los últimos años (121). El equipo de Atladottir investigó si dicho aumento estaba presente en otros trastornos psiquiátricos infantiles, encontrando que si bien efectivamente cada nueva cohorte de nacimientos presentaba una incidencia acumulada mayor de autismo, TDAH y síndrome de Tourette que la cohorte anterior, no se observaba este mismo cambio en el caso del TOC (122).

Orden de nacimiento y tamaño familiar

En un estudio antiguo se sugirió que la aparición del TOC era desproporcionadamente alta en aquellos individuos que habían sido hijos únicos o

primeros hermanos, hecho que se relacionó con diversos factores evolutivos como las expectativas de los progenitores o la inexperiencia paternal (18). De nuevo, han aparecido estudios posteriores que confirman (123;124) o desmienten esta suposición (111;114;125;126).

Respecto al tamaño familiar, algunos estudios encontraron que el TOC se asociaba con familias pequeñas (123;127;128), aunque estudios recientes contradicen esta suposición (23;111;114;125)

Embarazo y complicaciones en el parto

Se han realizado tres estudios comunitarios para investigar si en el postparto se incrementa el riesgo de padecer TOC. El equipo de Janssen comparó 227 mujeres que sufrieron abortos espontáneos con 213 cuyos embarazos llegaron a término y las siguieron durante 18 meses. Observaron que al cabo de los 6 meses, las mujeres del primer grupo tenían más síntomas obsesivo compulsivos que las controles, aunque las diferencias desaparecían al cabo de los 12-18 meses (129).

Utilizando un diseño de cohortes, el equipo de Geller investigó si las mujeres que habían perdido el hijo durante el embarazo tenían mayores probabilidades de desarrollar un sintomatología ansiosa. Compararon un grupo de 229 mujeres que acudieron a los centros de salud tras perder su hijo con un grupo control de 230 mujeres extraídas de la comunidad. En el grupo de mujeres que perdieron sus hijos, un 3'5% experimentaron episodios de TOC, frente al 0'4% de la población general. En este estudio, la pérdida del hijo era un factor de riesgo substancial para la aparición del TOC (130).

El equipo de Uguz siguió a un grupo de 302 mujeres en un hospital maternal de Turquía desde el primer día hasta las 6 semanas de postparto. En la 6ª semana la incidencia del TOC era del 4%, unas cifras claramente superiores que la de los estudios epidemiológicos que utilizaron como referencia (0'05-0'79%). Podría concluirse que el periodo postnatal podría ser un factor de riesgo para el TOC. No obstante, la no existencia de un grupo control limitó la potencia de este estudio (131).

Abuso de sustancias

En el estudio de la ECA, Crum y cols (15) observaron que el riesgo de desarrollar TOC entre los individuos que consumen marihuana y cocaína era hasta 7'2 veces más alto que en los sujetos que no consumían ninguna sustancia ilegal. A pesar de estos datos tan significativos, los autores admitieron que los criterios empleados no eran los adecuados, llevando esto a un sobrediagnóstico del TOC.

Siguiendo esta línea, Douglas y cols (25), encontraron que a los 15 años los sujetos diagnosticados de TOC consumían más sustancias de abuso (alcohol, pegamento y sustancias ilegales) que el grupo de pacientes con t. de ansiedad/afectivo, y que el grupo de controles sanos. Igualmente, el grupo de Nelson encontró que si al principio del seguimiento se observa la coexistencia de TOC y consumo perjudicial/dependencia de alcohol el diagnóstico de TOC se mantiene durante más tiempo (132). Posteriormente, el grupo de Guerrero obtuvo datos similares, afirmando que el consumo de sustancias ilegales como la marihuana y el de alcohol, estaba asociado con TOC en un muestra de adolescentes hawaianos (27).

Acontecimientos adversos

Varios estudios señalan que aquellos sujetos que han vivido acontecimientos adversos tienen más probabilidades de presentar TOC, si bien esta asociación también se ha establecido con numerosos trastornos psiquiátricos (117;133-135).

1.2.4.3 Neurotransmisión.

Sistema serotoninérgico

La relación entre el TOC y el sistema serotoninérgico tiene sus bases en los trabajos de López- Ibor Aliño y Fernández-Córdoba (136) quienes describieron por primera vez el efecto antiobsesivo de la Clomipramina, fármaco con efecto principalmente serotoninérgico. Estos resultados llevaron a Yaryura-Tobias y cols a formular en 1977 la hipótesis serotoninérgica del TOC (137).

La evidente relación del sistema serotoninérgico en la etiopatogenia del TOC se sustenta en la respuesta farmacológica, los marcadores bioquímicos periféricos serotoninérgicos, los estudios de manipulación farmacológica y los estudios genéticos (ya mencionados en el apartado de Genética) (28).

No obstante, esta hipótesis parece resultar insuficiente para explicar toda la etiopatogenia del trastorno, e incluso hay estudios que cuestionarían la consistencia de estos postulados (estudios con resultados parciales de los antidepresivos serotoninérgicos, contradicción de algunos resultados de los estudios bioquímicos, disociación de efectos neuroquímicos y terapéuticos).

Respuesta farmacológica

Numerosos fármacos de potente acción serotoninérgica han demostrado ser eficaces en el tratamiento del TOC. La clomipramina ha demostrado ser más eficaz en el tratamiento del TOC que otros fármacos no serotoninérgicos como la desipramina, nortriptilina y la amitriptilina (138-140).

Otros datos que apoyan la hipótesis de que la acción antiobsesiva de la clomipramina se produce a través de la acción sobre vías serotoninérgicas son:

- La respuesta a la clomipramina es mayor en pacientes que presentan una elevación basal de ácido 5 hidroxindolacético (5HIAA, principal metabolito de la serotonina) en el líquido cefalorraquídeo (138;141).

- La respuesta a la clomipramina es mayor en pacientes que presentan elevados valores plaquetarios de serotonina, disminuyendo estos valores tras el inicio del tratamiento (138).

- La administración de un antagonista serotoninérgico, la metergolida, bloquea la acción antiobsesiva de la clomipramina (142).

- La desmetilclomipramina, el metabolito activo de la clomipramina, de acción fundamentalmente noradrenérgica, tiene efectos antidepresivos pero no antiobsesivos (143).

Marcadores bioquímicos periféricos serotoninérgicos

Los resultados de los diversos estudios son contradictorios:

- Niveles plasmáticos de serotonina: en el estudio pionero de Yaryura-Tobias se encontró un déficit de este neurotransmisor en el plasma de los pacientes

obsesivos (137). Posteriormente han surgido estudios que han objetivado niveles elevados o normales (141;144).

-Niveles de 5-HIAA en LCR: mientras que algunos trabajos han encontrado elevaciones del 5-HIAA (139;145), otros estudios no encuentran alteraciones (138;146). Se ha señalado la existencia entre una correlación entre la respuesta a la clomipramina y los niveles elevados de 5-HIAA en LCR (138;141;147)

-Serotonina plaquetaria: si bien los estudios realizados por Pandey y cols y por Flament y cols no encuentran diferencias entre los pacientes y los controles (141;148), un análisis posterior de esos resultados sí encontró un posible patrón estacional en el grupo control pero no en el de pacientes (149). El equipo de Flament por su parte, sí encontró una correlación negativa entre la 5-HT plaquetaria y la gravedad clínica.

-Unión de la 3H-imipramina: nuevamente los estudios ofrecen resultados contradictorios ya que algunos obtuvieron que los lugares de unión se hallan reducidos (150;151), y otros no encontraron anomalías (139;152;153)

Estudios de manipulación farmacológica

En este tipo de estudio se observan los cambios clínicos y neurohormonales producidos por la administración de precursores (triptófano), agonistas (m-clorofenilpiperazina) y antagonistas serotoninérgicos (metergolina).

Tanto la administración de triptófano (154), como su deplección (155), no se acompañan de cambios clínicos ni neurohormonales en el TOC, datos que no apoyan la hipótesis serotoninérgica del TOC.

La m-clorofenilpiperazina (m-CPP), agonista serotoninérgico presináptico, produjo un empeoramiento de la clínica obsesiva en el 50-60% de los pacientes (140;156-159) y un aplanamiento de las curvas de cortisol y prolactina. No obstante, existen estudios que contradicen estos resultados (154;160). En un estudio más reciente se obtuvo que aunque la m-CPP no mostraba un empeoramiento sintomático en pacientes con TOC libres de medicación, sí se observaba una repuesta disminuida de cortisol y prolactina, lo que indicaría una baja respuesta de los receptores serotoninérgicos en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

Sistema noradrenérgico

Los datos de los estudios realizados sobre la noradrenalina no apoyan la implicación de éste en la etiopatogenia del TOC.

La respuesta farmacológica a los antidepresivos de acción noradrenérgica como la nortriptilina (138), a la desipramina (139;161), o a la desmetilclomipramina (metabolito activo de la clomipramina con perfil noradrenérgico) es nula (162).

Los marcadores periféricos de función noradrenérgica tampoco están alterados en los pacientes obsesivos, encontrándose valores normales basales de 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG, metabolito de la noradrenalina) en los pacientes TOC (138;163-165).

Los estudios de manipulación farmacológica tampoco han aportado resultados que apoyen la participación de la noradrenalina en el origen del trastorno. El único dato a favor lo han presentado los estudios del receptor α_2 -adrenérgico, que han reportado una mejoría clínica en los pacientes que han sido tratados con fármacos como la clonidina, que actúa como agonista del receptor (156;163). Sin embargo, puede que la mejoría se debiera a que el receptor α_2 está relacionado con la vía serotoninérgica (166), por lo que el efecto beneficioso se debería a la acción sobre este sistema de neurotransmisión.

Sistema dopaminérgico

El sistema dopaminérgico ha ido adquiriendo más importancia en la fisiopatología del TOC gracias a los datos neurobiológicos y a los estudios farmacológicos humanos y animales:

Enfermedades neurológicas

Se ha descrito la presencia de sintomatología obsesiva compulsiva en enfermedades neurológicas en las que existe una lesión de las vías dopaminérgicas como la Encefalitis de Von Economo o el Sd. De Gilles de la Tourette (22).

Estudios genéticos

Ya mencionados en el apartado de genética.

Modelos animales

Al administrar agentes dopaminérgicos (bromocriptina o anfetaminas) a animales se ha observado que se producen estereotipias y conducta repetitiva que podrían asemejarse a una parte de la sintomatología que presentan los individuos con TOC (167;168).

Mediante manipulación genética se ha caracterizado un ratón transgénico que expresa un transgén neuropotenciador en un grupo de neuronas que expresan el receptor de la dopamina DRD-1 en regiones de la amígdala y en áreas corticales que se proyectan a la corteza orbitofrontal y el núcleo estriado. Se observó que el aumento de la actividad de estas neuronas (que inducen la neurotransmisión glutamatérgica eferente al núcleo estriado) se siguió de la aparición de conductas similares al síndrome de Tourette/TOC como saltos repetidos, acicalamiento persistente similar al TOC, episodios de repetición o perseverancia de conductas normales (169-172). Posteriormente se caracterizó un ratón *knockdown* de transportador de dopamina (TDA), produciéndose ratones hiperdopaminérgicos que mostraban manifestaciones excesivamente fuertes y rígidas de un patrón de acción complejo y fijo en comparación con los ratones no manipulados (173).

Estudios de provocación farmacológica

El abuso continuado de cocaína se asocia a comportamientos estereotipados y a una exacerbación de los síntomas obsesivos (174;175), así como a una mayor aparición del TOC (176).

Estudios neuroendocrinos

En un primer trabajo, realizado por Pitchot, seleccionaron un grupo de individuos que tenían TOC, determinando la respuesta de la hormona del crecimiento a la estimulación con apomorfina en comparación con controles, no observándose diferencia alguna entre ambos grupos (177). Posteriormente, el grupo de Brambilla realizó un trabajo similar pero en esta ocasión estudiando el cortisol, observándose una respuesta aplanada (178). La existencia de diferencias

entre ambos estudios sugiere la presencia de cierta heterogeneidad en las funciones del sistema dopaminérgico en el TOC, y que si bien la neurotransmisión dopaminérgica está alterada en regiones del cerebro relacionadas con la patología obsesivo-compulsiva, es normal en otras regiones del cerebro (179).

Estudios farmacoterápicos

Hay muchos pacientes que no presentan mejoría clínica al ser tratados con ISRS, lo que abre la posibilidad de que intervengan otros neurotransmisores distintos de la serotonina. Aunque los antipsicóticos, fármacos antidopaminérgicos, no están indicados en monoterapia por la escasa respuesta que tienen, se ha observado una mejoría significativa en pacientes que padecen TOC resistente al tratamiento con ISRS cuando se añaden antipsicóticos (180-182). No obstante, se han documentado numerosos casos de aparición de síntomas obsesivos en pacientes con trastorno psicóticos tratados con neurolepticos (183-185), por lo que el motivo por el los antipsicóticos mejoran la clínica obsesiva en algunos pacientes con TOC es aún desconocido.

También existen datos que hablan en contra de la posible implicación del sistema dopaminérgico como son los que miden la concentración de metabolitos de dopamina en el TOC (138;147;186).

Sistema glutamatérgico

Hay diversos datos que asocian al TOC a una hiperactividad glutamatérgica, posiblemente debida a alteraciones funcionales del transportador de glutamato EAAC-1(187):

- Los niveles de glutamato en el LCR de los pacientes con TOC están elevados respecto al de controles sanos (188).
- Se ha observado que la memantina o la riluzole, agentes antiglutamatérgicos, podrían ser eficaces en la disminución de la severidad de la clínica del TOC (189;190).
- Dada la relación entre la actividad metabólica de las neuronas y la transmisión glutamatérgica (191;192), y que en estudios mediante PET en pacientes TOC se ha

objetivado un aumento del consumo de glucosa (193-195), podemos inferir la existencia de una hiperactividad glutamatérgica en el TOC.

-Mediante estudios por espectroscopia, se han podido medir las concentraciones de glutamato, observándose mayores concentraciones en el *cortex* orbitofrontal (196) y en el estriado (197), y menores en el *cortex* cingulado anterior (198-200)

-Las concentraciones de glutamato en el núcleo caudado de pacientes con TOC disminuyen hasta los niveles encontrados en controles sanos después de 12 semanas de tratamiento con ISRS, observándose también una disminución de la clínica del trastorno. Así pues, la actividad antiobsesiva de los ISRS podría estar en relación a la capacidad de estos fármacos de modular los niveles de glutamato (197).

1.2.4.4 Inmunología.

Los recientes avances en la neuroinmunología han permitido mejorar nuestro conocimiento de los factores específicos que median las interacciones entre el cerebro, agentes infecciosos y el sistema inmunitario. La acción de las citoquinas resulta especialmente interesante ya que se sabe que estos polipeptidos juegan un papel fundamental en la mediación de respuestas inflamatorias e inmunitarias que afectan al cerebro. Se han asociado las citoquinas en la patogénesis de diversos trastornos psiquiátricos como la depresión, demencia, esquizofrenia y trastorno de estrés postraumático (201). Algunos estudios han examinado los niveles plasmáticos de citoquinas y otros parámetros inmunitarios en el TOC de aparición en adultos, obteniéndose resultados inconcluyentes (ver Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros inmunes relacionados con el TOC en la literatura.

Estudio	Número de pacientes/controles	Parámetro inmune	Condiciones de los parámetros inmunes	Diagnóstico comórbidos	Tratamientos farmacológicos.
Maes et al. (1994)	19/19	IL-1-β; sIL-6R; IL-6; sIL-6R; Tfr	Normal	-	-
Weizman et al. (1996)	11/11	IL-1-β; IL-2; IL-3-LA	Normal	Sin comorbilidad en los ejes I y II	Sin tratamiento psiquiátrico
Barber et al. (1996)	7/7	Células T	Normal	-	Sin tratamiento psiquiátrico
Brambilla et al. (1997)	27/27	IL-1-β; TNF-α	Disminuida	Se excluyeron pacientes con T. afectivos	Sólo 5 pacientes estaban sin tratamiento
Monteleone et al. (1998)	14/14	IL-1-β; IL-6; TNF-α	Normal (IL-1-β; IL-6); Disminuida (TNF-α)	-	-
Ravidran et al. (1999)	26/26	Células NK	Aumentada (hombres); Normal (mujeres)	Sin comorbilidad en los ejes I y II	Sin tratamiento psiquiátrico
Marazziti et al. (1999)	20/20	T CD8+; T CD4+	Aumentada (T CD8+); Disminuida (T CD4+)	Se excluyeron pacientes con T. depresivo mayor	Sin tratamiento psiquiátrico
Carpenter et al. (2002)	26/26	IL-6	Normal	T. depresivo mayor y T. ansiedad no fueron criterios de exclusión	Sin tratamiento psiquiátricos en las 3 semanas previas
Denys et al. (2004)	50/25	IL-4; IL-6; IL-10; TNF-α; IFN-γ; células NK; células T; células B	Normal (IL-4; IL-6; IL-10; IFN-γ; células T; células B); Disminuida (TNF-α; células NK)	Sin comorbilidad en los ejes I y II	Sin tratamiento psiquiátrico en las 4 semanas previas
Konuk et al. (2007)	31/31	IL-6; TNF-α	Aumentada	Sin comorbilidad en los ejes I y II	Sin tratamiento psiquiátrico

Si bien la mayoría de los estudios rechazan la implicación del sistema inmune en el origen del TOC, puede ser que la participación de los anticuerpos en el TOC se dé únicamente al principio del trastorno, de forma transitoria, produciendo una disfunción en determinadas estructuras que lleven de forma inmediata o diferida a la aparición de la clínica del TOC (202;203).

Corea de Syndeham y PANDAS

La participación del sistema inmunitario en la etiopatogenia del TOC ha sido sugerida debido a la alta presencia de sintomatología obsesiva compulsiva en pacientes con corea de Syndeham (204).

La infección por estreptococos β Hemolíticos produce fiebre reumática, presentando entre el 10-30% de estos pacientes corea de Syndeham. Este trastorno neurológico se origina por la respuesta autoinmunitaria que ataca a los ganglios basales, causando lesiones en las mismas regiones anatómicas que serían las causantes de la sintomatología obsesiva compulsiva.

El síndrome PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus*) fue descrito en 1998 y se utiliza para denominar a las enfermedades pediátricas autoinmunes con trastornos neuro-psiquiátricos asociados a infecciones por estreptococo beta hemolítico del grupo A (205). Los signos clínicos básicos de esta enfermedad son los tics y la sintomatología obsesiva-compulsiva. El cuadro es precedido por una amigdalitis estreptocócica. Se cree que el mecanismo etiopatogénico subyacente en el PANDAS es similar al descrito para la corea de Syndeham: una infección inicial causa la producción de anticuerpos, los cuales, por un fenómeno de reacción cruzada, actúan contra antígenos propios en sujetos susceptibles, originando los llamados anticuerpos antineuronales, que actúan sobre el propio SNC causando un daño neuronal en los ganglios basales lo que a su vez ocasiona así trastornos del movimiento como los tics y síntomas obsesivos-compulsivos. La elevación de D8/17 (antígeno linfocitario) es un marcador predictivo del desarrollo de síntomas obsesivos y tics después de una infección estreptocócica.

Virus de la enfermedad de Borna

El virus de la enfermedad de Borna es un ARN virus que infecta a numerosas especies animales. La infección por este virus puede producir alteraciones del comportamiento y estereotipias (206), lo que ha llevado a implicarlo en la etiopatogenia del TOC (207;208). El virus tiene un neurotrofismo especial para la corteza, tálamo, hipocampo y la amígdala (209). Los cambios conductuales no se relacionan directamente con la replicación del virus sino con la respuesta inmune específica mediada por células T (210-212)

El equipo de Bode aisló virus de la enfermedad de Borna en pacientes con TOC, encontrando una asociación entre la actividad del virus y alteraciones en el *cortex* cingulado anterior en pacientes con TOC (207;208;213). Los autores encontraron que el potencial de amplitud cerebral durante un ejercicio *Go/NoGo* fue mayor en pacientes con TOC que en los controles en función de la cantidad de complejos inmunes específicos del virus de la enfermedad de Borna circulantes (213). No obstante, este estudio no ha sido replicado posteriormente y se realizó con una muestra pequeña de pacientes.

1.42.4.5 Modelo Neuroanatómico del TOC.

La teoría neurobiológica predominante del TOC sugiere la presencia de anomalías en los circuitos frontales-subcorticales en la etiopatogenia del trastorno. Esto se ha concluido a partir de datos como (214):

- Presencia de síntomas de TOC en algunos cuadros neurológicos (Sd de Tourette, enfermedad de Huntington, corea de Sydenham, y otros trastornos de los ganglios basales).
- Aparición de síntomas similares en pacientes con lesiones cerebrales focales.
- Mejoría de los síntomas del TOC al ser interrumpidas las vías frontales-subcorticales mediante intervenciones quirúrgicas.
- Estudios de neuroimagen (determinaciones volumétricas, estudios de estado en reposo, provocación de síntomas, pruebas cognitivas, estudios de ligando...)

Existen diversas teorías que intentan explicar cómo la hiperactividad descrita en algunas áreas cerebrales podría relacionarse con la producción de

síntomas obsesivo-compulsivos. Para ello incluyen en sus planteamientos conceptos relacionados con estudios de etología que se adaptan bien a los contenidos de las obsesiones. Sabemos que las obsesiones más frecuentes en humanos se relacionan con conductas de higiene, agresión, sexualidad o peligro, lo que ha llevado a algunos autores a considerarlos como patrones instintivos instaurados en el cerebro por las ventajas adaptativas que proporcionan (215).

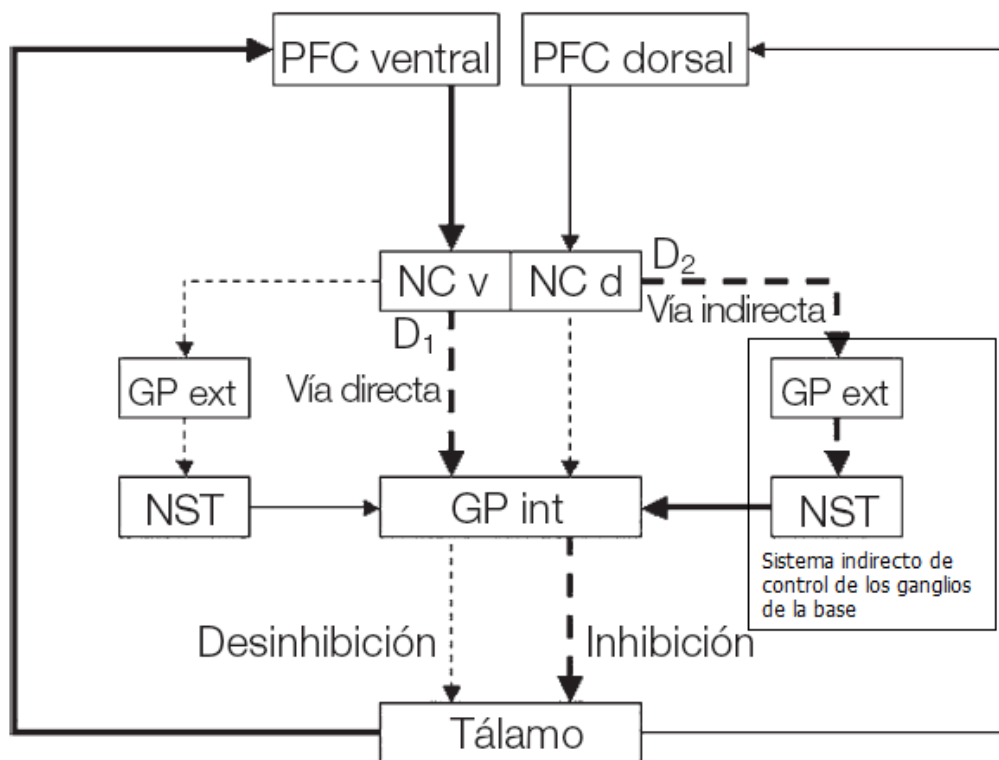
La primera teoría neuroetológica del TOC fue propuesta por Rapoport (216;217). Esta autora da un papel principal a las funciones de los ganglios de la base en el cerebro para explicar el TOC. En primer lugar, son estructuras que contienen un repertorio de patrones fijos de acción característicos de la especie y que poseen significación adaptativa como comportamientos de autoprotección. Además, se organizan en un sistema de integración de estímulos sensoriales. Según Rapoport, en los sujetos sanos ante unos estímulos determinados (como por ejemplo la existencia de suciedad en las manos), se desencadena un determinado patrón (lavarse las manos), de modo que una vez cumplido su objetivo, el sujeto recibe las señales sensoriales apropiadas (las manos están limpias) y se inhibiría esta conducta. Este hecho implica la participación de diversas regiones cerebrales: las áreas corticales controlarían el inicio, mantenimiento y la inhibición de un determinado patrón de comportamiento, a través de la estimulación sensorial que envían al estriado. En los sujetos con TOC este sistema no funcionaría adecuadamente. Estos patrones de comportamiento se desencadenarían ante estímulos que el sujeto percibiría como peligrosos, aunque no lo fueran, y sería más difícil interrumpirlos una vez ya se han iniciado. El individuo se convierte en un 'escéptico': no confía en sus datos sensoriales ni puede refutar la obsesión a través de la lógica.

Baxter y cols sugieren que las conexiones entre los ganglios basales y el área orbital frontal regulan estos patrones fijos de comportamiento (218). Por un lado, la hiperactividad de los ganglios basales originaría la aparición de las conductas repetitivas, las compulsiones. Por otro lado, la hiperactividad del *cortex* orbito frontal, exacerbaría las funciones de estas áreas cerebrales, provocando algunos de los síntomas típicos del TOC, como la rigidez cognitiva, el aumento de la preocupación y los sentimientos de culpa que acompañan a las obsesiones. Efectivamente, los pacientes con TOC muestran dificultad para flexibilizar

comportamientos y cambiarlos. Esto se uniría con un difícil control de las interferencias de estímulos poco relevantes, para dar lugar a la aparición repetitiva e incontrolable de un mismo comportamiento (219).

El modelo neuroanatómico más ampliamente consensuado propone la participación de dos vías: vía corteza-estriado-tálamo directa y una indirecta (220).

Figura 2: Modelo Neuroanatómico del TOC. Modificado de (221).



D1: dopamina tipo 1; D2: dopamina tipo 2; GP ext: parte externa del globo pálido; GP int: parte interna del globo pálido; NC d: parte dorsal del núcleo caudado; NC v: parte ventral del núcleo caudado; NST: núcleo subtalámico; PFC: corteza prefrontal. Las líneas de puntos indican proyecciones GABA-érgicas inhibitorias; las líneas continuas indican proyecciones glutamatérgicas excitatorias.

-Vía directa: desde la corteza frontal surge una señal glutamatérgica excitatoria que se proyecta al núcleo estriado (N. caudado), que enviaría una señal GABA-érgica (inhibitoria) a la parte interna del globo pálido/sustancia negra (complejo parte reticulada) que produciría una reducción de la inhibición (y por lo tanto una desinhibición) del tálamo, que tendría como consecuencia la excitación de la

corteza prefrontal. Al desinhibir al tálamo activan el sistema en un circuito autorreverberante de *feedback* positivo permanente.

-Vía indirecta: desde la corteza frontal se activa el receptor D2 del estriado. El núcleo estriado enviaría una señal inhibitoria a los ganglios basales: actúa en primer lugar sobre la parte central del globo pálido y éste a su vez, sobre el núcleo subtalámico. Hay que precisar que gran parte del *input* que recibe el núcleo subtalámico no proviene del estriado, sino directamente del *cortex* frontal, y va a parar al sistema indirecto de control de los ganglios basales. Posteriormente, el núcleo subtalámico envía una señal excitatoria a la parte interna del globo pálido/sustancia negra, desde donde ‘engancha’ a la vía común al tálamo y de vuelta al *cortex* frontal. El resultado es una inhibición aumentada del tálamo y una excitación disminuida de la corteza prefrontal.

La existencia de un desequilibrio entre ambas vías propiciaría la aparición de la sintomatología del TOC, con un sistema frontoestriado ventral hiperactivado y dorsal inhibido. De este modo, un exceso de activación en el circuito frontoestriado directo en relación con el indirecto, daría lugar a una hiperactivación de la corteza orbitofrontal, el núcleo estriado ventral y el tálamo medial-dorsal. La hiperactividad de la vía talamocortical originaría una conciencia inapropiada para temas típicamente obsesivos como la higiene, obligando al sujeto con TOC a responder con comportamientos rituales y haciéndole muy difícil cambiar el sentido de su conducta hacia comportamientos más adaptativos. Las conexiones directas darían como resultado una retroalimentación positiva autorreforzadora, contribuyendo al establecimiento de las conductas. Por otro lado, las conexiones indirectas darían una retroalimentación negativa, que permitiría la inhibición y cambio de conductas (214).

Además este modelo permitiría explicar la participación de la serotonina en la génesis del trastorno, de la que se sabe tiene un efecto inhibitorio sobre la dopamina y al ser aumentada en el LCR (mediante ISRS) produce una mejoría de los síntomas TOC. Se propone que el fallo del sistema serotoninérgico da lugar a una compensación disminuida de la influencia dopaminérgica sobre los circuitos frontoestriados (6).

Los estudios sobre distribución topográfica de los receptores de dopamina D1 y D2 en el cerebro humano afirman que la expresión del receptor D1 es

prominente en la corteza prefrontal ventromedial (en relación con la dorsolateral) y el núcleo estriado central (en relación con el dorsal) (222). Esta diferente distribución de los receptores dopaminérgicos implicaría una influencia D1 más fuerte sobre la vía directa del circuito frontoestriado ventromedial, y una influencia D2 más fuerte sobre la vía indirecta del circuito frontoestriado dorsolateral, lo que da lugar a un sistema frontoestriado ventral hiperactivado y dorsal inhibido. Efectivamente, en los estudios de neuroimagen funcional en el TOC, muestran un aumento de la activación de las regiones límbica y frontoestriada ventral en reposo y en respuesta a información relevante sobre la enfermedad, y una respuesta disminuida de las regiones frontoestriadas dorsales durante un funcionamiento excesivo (223;224).

1.2.5 Tratamientos.

El tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo incluye tanto intervenciones psicoterapéuticas como intervenciones somáticas (tratamientos farmacológicos y técnicas neuroquirúrgicas).

1.2.5.1 Farmacológicos.

El aspecto fundamental de la farmacoterapia del TOC es la inhibición de la recaptación de serotonina. Fármacos de potente acción serotoninérgica como la clomipramina o los ISRS han sido investigados mediante estudios controlados con placebo, aleatorios y doble ciego durante los últimos 30 años, confirmando su eficacia en el tratamiento del TOC.

La eficacia de los ensayos con fármacos se expresa en cambios absolutos en las puntuaciones de la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS). La Y-BOCS mide la gravedad de las obsesiones y las compulsiones, tiene un rango que va de 0 a 40 reflejando las puntuaciones más altas los casos más graves. Habitualmente, en los estudios los participantes se clasifican como respondedores cuando sus puntuaciones en la Y-BOCS disminuyen de un 25 a un 35%. Otra medida empleada

en los ensayos es la *Clinical Global Impresión scale* (CGI), que puntúa a los pacientes de acuerdo con la severidad de la enfermedad, la mejoría global y la eficacia del tratamiento.

Respuesta a placebo

Un hecho característico del TOC en los estudios clásicos es que su respuesta al placebo solía ser menor al 5%, mientras que en los estudios más recientes la cifra ha llegado a situarse por encima del 30%. Se han señalado diversos motivos que podrían justificar este cambio tales como la inclusión de sujetos con baja gravedad de la clínica o la consideración de pacientes con clínica obsesivoide como obsesivos puros (6).

Clomipramina.

Este fármaco fue el primero y es el más extensamente estudiado. El primer grupo de trabajo que constató la eficacia de esta molécula en el tratamiento del TOC fue el de los españoles López-Ibor Aliño y Fernández-Córdoba en 1967 (136). Pese a ser el fármaco más antiguo de los mencionados, es el fármaco de elección entre este tipo de antidepresivos, por lo que en la mayoría de estudios comparativos con otros fármacos se haya tomado éste como referencia fundamental.

La eficacia de la clomipramina ha sido constatada en más de 10 ensayos controlados con placebo. En un metanálisis reciente, la clomipramina mostró una mejoría neta en comparación con placebo de 8,20 puntos en la Y-BOCS (225). Las tasas de respondedores a la clomipramina se sitúan entre el 40 y el 50% de los pacientes.

Respecto a la dosificación y duración del tratamiento, debería durar al menos de 10 a 12 semanas con una dosis de 250 a 300 mg/día para mostrar un efecto completo, aunque se han descrito casos con dosis bajas durante un corto período de tiempo con una mejoría significativa de los síntomas.

El grupo de Pato realizó un estudio doble ciego con clomipramina en el que se observó que la discontinuación del tratamiento se seguía de recaída en el 90% de los casos, por lo que se recomienda la administración durante un año de tiempo como mínimo, antes de considerar su retirada (226).

En un estudio de seguimiento de dos años en pacientes respondedores al tratamiento se concluyó que el mantener el tratamiento a largo plazo y a la dosis de respuesta es mejor que reducirlo (227).

Fluvoxamina.

La fluvoxamina demostró ser superior al placebo en cuatro ensayos controlados con placebo, con una diferencia acumulada de 4'8 puntos, y fue equipotente a la clomipramina en cinco ensayos comparativos (228).

En un estudio multicéntrico reciente Hollander y cols analizaron la fluvoxamina con unas dosis de 100 a 300mg/día mediante un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas a un total de 253 pacientes. Al final del estudio, la puntuación promedio de la Y-BOCS disminuyó 8,5 puntos en el grupo de tratamiento con fluvoxamina y 5,6 puntos en el grupo con placebo. Además, de los 117 pacientes que recibieron fluvoxamina, 53 tuvieron una reducción sintomática superior al 35%. El 32% de los pacientes tratados con fluvoxamina respondió al tratamiento, en comparación con el 21% de los que recibieron placebo (229).

Fluoxetina.

La fluoxetina demostró ser superior al placebo en tres ensayos controlados con placebo, con una diferencia acumulada de 1'6 puntos, y fue equipotente a la clomipramina en dos ensayos comparativos (225). En un estudio de López-Ibor, Saiz y cols compararon 40 mg de Fluoxetina con 150 de Clomipramina en 55 pacientes TOC mediante un ensayo doble-ciego, paralelo y randomizado durante 8 semanas, observándose que la eficacia de ambas drogas es comparable (230).

Las tasas de respondedores a la fluoxetina varían entre el 25 y el 30% de los pacientes. Dos estudios con dosis fija de 20, 40 y 60 mg/día de fluoxetina estudiaron la eficacia en el TOC, observándose que la dosis de 60 mg/día fue significativamente más efectiva que la dosis de 20 mg/día, dosis que en el estudio de Montgomery y cols no fue superior al placebo (229) (231). Incluso se ha sugerido que la dosis de 80 mg/día es incluso más efectiva en el TOC.

Sertralina.

La sertralina fue efectiva en cuatro ensayos controlados con placebo, con una diferencia acumulada de 2,5 puntos en la Y-BOCS, y fue equipotente a la clomipramina en un ensayo comparativo.

Se elaboró un estudio a dosis fija (50, 100 y 200mg/d), doble-ciego, controlado con placebo, con 325 pacientes no deprimidos y con diagnóstico de TOC. Aunque no se objetivan diferencias significativas entre las tres dosis, parece que se obtienen mejores resultados con los 200mg/día de sertralina (232). La dosis es un punto controvertido ya que dosis de 50mg/día fueron suficientes en un número importante de pacientes, pero en otros fue necesario llegar hasta 200mg/día, según la respuesta clínica, no debiéndose aumentar la dosis prematuramente. Respecto a la velocidad en la que se ha de subir el fármaco, Bogetto y cols compararon la eficacia de las pautas de aumento rápido (alcanzar 150 mg/día a los 5 días desde el inicio del tratamiento) frente a las pautas de aumento lento de la dosificación (150 mg/día a los 15 días), y observaron que las pautas de aumento rápido de la dosificación pueden tener un inicio de la respuesta más rápido, tolerándose igualmente bien aunque al final son tan efectivas para reducir los síntomas del TOC como las pautas de aumento lento de la dosis (233).

Paroxetina.

Se han realizado tres estudios comparando a la Paroxetina frente al placebo, demostrándose ser superior a éste en dosis de 40 o 60mg/día (con una variación de la Y-BOCS de 8'1 puntos frente a 3'5 puntos con placebo) pero no con dosis de 20mg/día (225;234-236).

En un ensayo controlado con placebo con dosis fija Hollander y cols obtuvieron una reducción media en la puntuación de la Y-BOCS del 16% con una dosis de paroxetina de 20 mg/día; el 25% con dosis de 40 mg/día; y el 29% con dosis de 60 mg/día, en comparación con una reducción del 13% con placebo (234).

Respecto a la comparación de eficacia con la clomipramina, se realizó un estudio multicéntrico, doble-ciego y aleatorizado durante doce semanas. Las dosis fueron ajustadas según efecto terapéutico y efectos secundarios, variando entre 10 a 60 mg/d de paroxetina o 25-250mg/d de clomipramina. La paroxetina fue

superior a placebo, y con eficacia comparable a la clomipramina, mostrando mejor perfil de efectos secundarios (235).

Citalopram.

Demostró ser eficaz en un estudio controlado con placebo que incluía a 401 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a recibir citalopram (20 mg/día, 40 mg/día, 60 mg/día) o placebo durante 12 semanas (237). Obtuvieron una diferencia del citalopram en comparación con el placebo de 3,6 puntos en la Y-BOCS. En el grupo que recibió citalopram, 60 mg/día se obtuvo una tasa de respondedores del 65%, frente al 52% en el grupo que recibió 40 mg/día, y con el 57,4% en el grupo que recibió 20 mg/día. La tasa de respondedores con placebo fue del 36,6%, con una disminución promedio de 5,6 puntos en la Y-BOCS.

Escitalopram

En los últimos años esta molécula ha sido utilizada cada vez con más frecuencia en el tratamiento de los trastornos afectivos y poco a poco también en el TOC. En el año 2007 se publicó un estudio multicéntrico doble ciego controlado con placebo con 466 sujetos, a los que se dividieron en cuatro grupos (placebo, Escitalopram 10 y 20 y Paroxetina 40 mg) a los que siguieron durante 24 semanas, mostrándose superior al placebo (238;239).

Empleo de antipsicóticos en el TOC

Los primeros antipsicóticos que demostraron ser eficaces en el tratamiento del TOC fueron el Haloperidol y la Pimozida, empleados en combinación con algún ISRS.(240). Este hecho abrió la puerta al empleo de los nuevos antipsicóticos habiéndose publicado diversos estudios en los últimos años. El haloperidol se mostró especialmente útil en el tratamiento del TOC cuando presentaba trastornos comórbidos como trastorno de Tics, como el Sd. de Tourette(181).

Risperidona.

Varios estudios han encontrado cierta relevancia en el empleo de la Risperidona en casos de TOC resistentes. El primero de ellos lo llevó a cabo McDougale y cols, quienes asignaron aleatoriamente a un grupo de 36 pacientes diagnosticados de TOC que no habían mejorado tras 12 semanas de tratamiento con un ISRS. 20 pacientes recibieron Risperidona y 16 placebo, experimentando respuesta 9 de los 18 que recibieron risperidona y ninguno de los que recibieron placebo (180). Posteriormente estudios realizados por Hollander y cols, Erzegovesi y cols, o Li y cols, también señalaron la respuesta que experimentaban muchos pacientes resistentes al tratamiento con ISRS (241-243).

Olanzapina.

Los resultados con este fármaco han sido menos consistentes. Así, el equipo de Shapira añadieron Olanzapina en dosis de 5 a 10 mg a un grupo de pacientes que no habían respondido a un ensayo de 8 semanas de tratamiento con fluoxetina sin observarse diferencias respecto al grupo control. Tanto los grupos de fluoxetina más placebo como los de fluoxetina más olanzapina mejoraron de forma significativa al cabo de las 6 semanas (244).

Posteriormente Bystritsky y cols llevaron a cabo un estudio para estudiar la eficacia de la olanzapina con 26 pacientes resistentes al tratamiento. En este estudio, 6 de los 13 pacientes del grupo con olanzapina fueron respondedores, en comparación con ninguno en el grupo con placebo (245).

Quetiapina.

En un primer estudio, Atmaca y cols incluyeron a 28 pacientes en un ensayo simple ciego controlado con placebo de 8 semanas, obteniendo que en el grupo en el que se añadió Quetiapina al tratamiento nueve de los 14 pacientes mejoraron, con una disminución promedio del 60% de la puntuación de la Y-BOCS. En el grupo controlado con placebo sin embargo, no mejoró ninguno (246).

Posteriormente el equipo de Denys y cols estudiaron la eficacia de la adición de quetiapina a un IRSS en un grupo de pacientes en los que se no se había obtenido respuesta tras ser tratados con dos ISRS diferentes. Obtuvieron que 8 de

20 pacientes en el grupo con quetiapina y 2 de 20 pacientes en el grupo con placebo fueron respondedores (247).

Sin embargo, también ha habido estudios en los que la quetiapina no ha mostrado diferencias significativas frente al placebo. En el estudio de Carey y cols el grupo tratado con quetiapina no experimentó una mejoría significativa frente al placebo tras 6 semanas de tratamiento (248), y en el ensayo de Fineberg y cols, de los 21 pacientes incluidos en el estudio 3 pacientes tratados con quetiapina y 1 tratado con placebo mostraron respuesta (249)

En el ensayo controlado que más paciente se incluyeron (n=66) los resultados obtenidos señalan que la Quetiapina era significativamente superior al placebo tanto en la Y-BOCS como en la CGI, pero que el aumento de la dosis de Quetiapina se asociaba a mayor abandono del tratamiento por la aparición de efectos secundarios (250)

Un metanálisis de los estudios con Quetiapina sugiere que añadida al tratamiento con ISRS puede ser útil en el TOC (251).

Aripiprazol

Se han descrito únicamente casos aislados de mejoría de sintomatología en pacientes TOC tratados con Aripiprazol en combinación con algún ISRS, por lo que es necesario más investigación en este sentido.

1.2.5.2 Psicoterapéuticos.

La introducción de técnicas de exposición y prevención de respuesta (EPR), una variación de la terapia cognitivo conductual (TCC), ha sido un avance importante en el tratamiento del TOC.

La EPR se basa en la exponer de forma sistemática y progresiva al paciente a pensamientos, imágenes, situaciones, o cualquier estímulo que activa la vivencia obsesiva, mientras a la vez se ayuda a aprender a cómo frenar la activación del elemento compulsivo (prevención de respuesta), de modo que experimenta que la ansiedad desaparece sin llevar a cabo la compulsión. Aunque eficaz, la aplicación de la técnica es difícil en casos en los que los rituales son mentales y pueden pasar

desapercibidos para el terapeuta. La EPR se considera derivada de la TCC porque la técnica se centra en pensamientos y comportamientos que ocurren “aquí y ahora”, con el objetivo de ayudar al paciente a aprender nuevos comportamientos y asociaciones.

La EPR se considera como la primera línea de tratamiento psicoterapéutico en el TOC, demostrando su eficacia tanto aplicada individual como en grupos (252). Se ha observado que la terapia con EPR, del mismo modo que el tratamiento farmacológico, produjo cambios en determinadas estructuras anatómicas registradas mediante neuroimagen funcional (253), lo que refuerza la hipótesis de que tiene efectos psicobiológicos significantes. A pesar de que la EPR ha demostrado ser eficaz cuando se aplica de forma adecuada, se ha de progresar en su perfeccionamiento. Especialmente importante resultaría mejorar el tratamiento de los síntomas residuales o pacientes resistentes, así como en la falta de acceso de los pacientes a profesionales adecuadamente formados (254).

La terapia cognitiva (TC) también ha demostrado tener una influencia positiva en los síntomas del TOC. El objetivo de modificar pensamientos disfuncionales que mantienen la sintomatología como el excesivo sentido de responsabilidad o la culpa. Sin embargo, la evidencia de la TC es mucho menor que la de la EPR y los ensayos de TC han sido criticados por incluir elementos de exposición (255). Los defensores de la TC se justifican esgrimiendo que la exposición es un elemento necesario para obtener resultados en la terapia, lo que hace plantearse a los detractores qué aporta la TC que no se obtenga a través de la EPR (254).

En cualquier caso, está claro que el TOC puede ser tratado con psicoterapia y que todos los pacientes necesitan un mínimo de psicoeducación: explicarles que se trata de un trastorno con una relativa frecuencia, del que se conocen muchos aspectos de su neurobiología y para el que disponemos de varias líneas efectivas de tratamiento.

1.2.5.3 Combinados

Se basa en la suposición de que el tratamiento farmacológico obtiene una mejoría clínica más inmediata que el tratamiento psicoterapéutico, mientras que la psicoterapia mantendría durante más tiempo su efecto terapéutico una vez interrumpido el tratamiento que los psicofármacos (254).

Efectivamente hay datos que apoyan el papel de la psicoterapia en el mantenimiento de la respuesta (256), y las guías de expertos sugieren que las dos modalidades de tratamiento han de ser combinadas, remarcando el papel de la psicoterapia antes de suspender el tratamiento.

Sin embargo, pocos estudios han comparado farmacoterapia, psicoterapia y tratamiento combinado en adultos de forma sistemática (257). La mayoría de los estudios se han caracterizado por llevarse a cabo con muestra relativamente pequeñas y durante intervalos de tiempo cortos. Tomados en conjunto no han demostrado que la terapia combinada es más efectiva que cualquiera de los dos tratamientos individualmente (258).

1.2.5.4 Quirúrgicos.

La aplicación de técnicas quirúrgicas para el tratamiento de enfermedades mentales, la psicocirugía, ha tenido una historia controvertida en el último siglo, oscilando desde su uso desmesurado en los años 40 y 50 hasta su casi persecución y arrinconamiento, en las décadas de los 70 y 80 del siglo pasado. Las técnicas tradicionales estaban dirigidas a desconectar o destruir determinadas regiones cerebrales implicadas en la patogenia de la enfermedad a tratar, obteniéndose resultados moderados a costa de importantes efectos secundarios permanentes. Las nuevas intervenciones, mucho más seguras y respetuosas con la anatomía, están demostrando una notable efectividad en el tratamiento de los casos más graves y resistentes a los procedimientos terapéuticos habituales de ciertos trastornos como el TOC o la depresión. De hecho, en estos momentos el TOC es la indicación más frecuente para psicocirugía en nuestro país (259).

Las prácticas actuales de la psicocirugía tampoco se deben asemejar a las de épocas anteriores. La selección de los casos se ha perfeccionado estableciéndose rigurosos protocolos de inclusión, se busca en todo momento el consenso entre el paciente y el personal médico (psiquiatra y neurocirujano), todo dentro del más estricto respeto a la ética. Además, nuestro conocimiento sobre la neurobiología de los distintos trastornos es mucho mayor, especialmente en el caso del TOC, lo que nos permite actuar sobre regiones cerebrales concretas sobre las que se ha acumulado evidencia.

Las técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento del TOC pueden dividirse en lesivas, si producen alteraciones permanentes en la anatomía, y neuromoduladoras, si producen una inactivación de regiones cerebrales profundas mediante estimulación eléctrica de alta frecuencia (estimulación cerebral profunda, ECP). Para cada técnica quirúrgica se han identificado varias regiones anatómicas como posibles objetivos. Todas ellas tienen unos riesgos intrínsecos a los procedimientos quirúrgicos como son las hemorragias, infartos, infecciones y crisis comiciales.

Al los resultados obtenidos siempre se tiene la limitación de que la literatura existente es muy escasa, limitándose en ocasiones a casos o series de casos, hasta el punto de que no existe ni un solo estudio publicado con controles respecto al tema.

Circuitos en TOC

Se han relacionado varios circuitos neuronales con la sintomatología del TOC, principalmente aquellos que actúan uniendo la corteza, el estriado y el tálamo. El perfeccionamiento de nuestro conocimiento respecto a los circuitos implicados ha permitido buscar dianas quirúrgicas más efectivas.

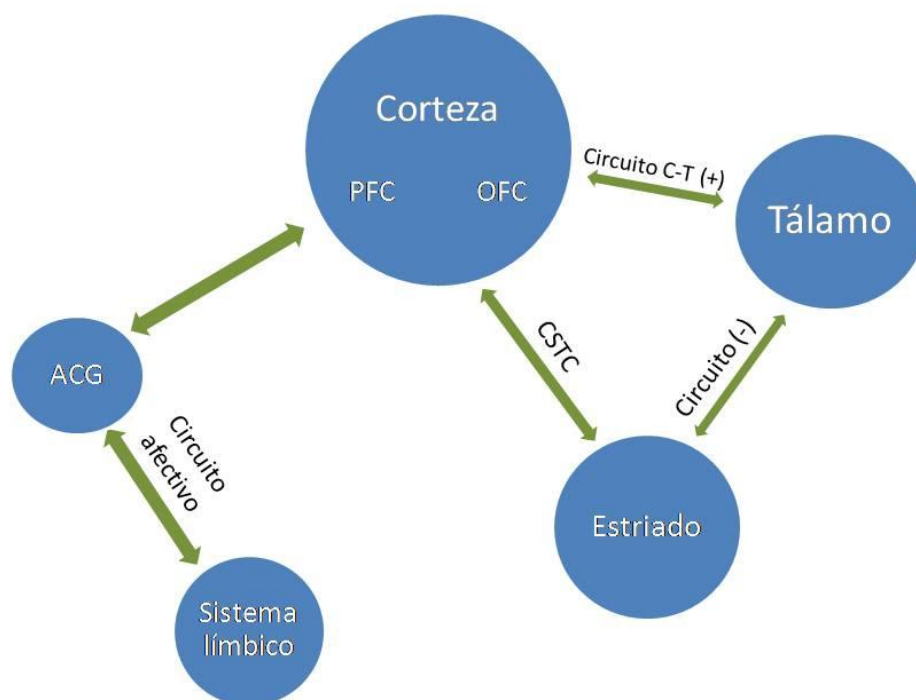
Una hipótesis que engloba los distintos circuitos afirma que el mecanismo patogénico primario es una disregulación de los ganglios de la base y el circuito estriatal límbico que actúan junto con determinadas regiones de la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior (260). Este modelo tendría los tres siguientes componentes:

1º) Un circuito de retroalimentación positiva desde la corteza orbital y prefrontal hacia el tálamo a través de la brazo anterior de la cápsula interna. Esta vía cortico-talámica es excitatoria y bidireccional (Circuito C-T).

2º) Un circuito que une la corteza orbitofrontal, núcleo caudado, globus pallidus y el tálamo, conocido como el circuito CSTC (*cortexstriatum-thalamus-cortex*). El resultado final de este circuito es inhibitorio y se piensa que funciona como contrapeso al circuito de retroalimentación positiva. Esta vía inhibitoria recibe además proyecciones serotoninérgicas desde el tronco del encéfalo hacia el estriado.

3º) El tercer componente une elementos del sistema límbico (hipocampo, cuerpos mamilares y el fórnix) con el tálamo y el *cortex* cingulado anterior (ACC). Se cree que estas conexiones contribuyen a originar el componente ansioso-afectivo de la clínica del TOC.

Figura 3. Circuitos en el TOC y estimulación cerebral profunda (260)



PFC: corteza prefrontal; OFC: corteza orbitofrontal; CT: corticotalámico; CSTC: *cortexstriatum-thalamus-cortex*; ACC: corteza anterior de la circunvolución del cíngulo.

Siguiendo los distintos elementos propuestos por este modelo, los síntomas del TOC aparecerían al existir una retroalimentación positiva anormal en el circuito orbito-fronto-talámico, que sería modulado o contrarrestado de forma inadecuada por el circuito CSTC. La sintomatología TOC aparecería bien cuando el circuito CSTC estuviera anormalmente disminuido (produciendo una inhibición demasiado débil), o bien cuando el circuito orbito-fronto-talámico tuviera una actividad anormalmente elevada (resultando una excitación excesiva).

Aplicando estos conocimientos a la terapéutica, el objetivo sería aumentar la actividad de circuito CSTC o disminuir la actividad del circuito orbito-fronto-talámico, para de esta forma eliminar la sintomatología obsesiva compulsiva. Por otra parte, actuando sobre la vía límbica se disminuiría la clínica ansioso-afectiva acompañante, así como parte de la clínica propia del trastorno, como el temor de contaminación (261)

Técnicas lesivas

Durante años se emplearon técnicas quirúrgicas que destruían determinadas regiones cerebrales para tratar el TOC resistente. Entre el 45% y el 65% de los pacientes experimentaban beneficio con este tipo de técnica (262).

Tabla 11 Procedimientos quirúrgicos lesivos en TOC (22)			
Técnica quirúrgica	Lugar de la lesión	Indicaciones más frecuentes	Eficacia en TOC intratable
Cingulotomía	Cíngulo anterior	Depresión, T. de ansiedad, TOC, dolor crónico	45%
Capsulotomía anterior bilateral	Brazo anterior de la cápsula interna	Depresión, T. de ansiedad, TOC	56%
Tractotomía subcaudada	Sustancia blanca frontobasal posterior	Depresión, T. de ansiedad, TOC	50%
Leucotomía límbica	Sustancia blanca frontobasal posterior más cíngulo anterior	T. de ansiedad, TOC	61%

Aunque el número de procedimientos quirúrgicos distintos para el TOC alcanzó la veintena, sólo cuatro llegaron a utilizarse con asiduidad.

Los resultados terapéuticos y sobre todo los efectos secundarios y complicaciones de este tipo de cirugía sufrieron un cambio espectacular tras la aparición de técnicas estereotáxicas.

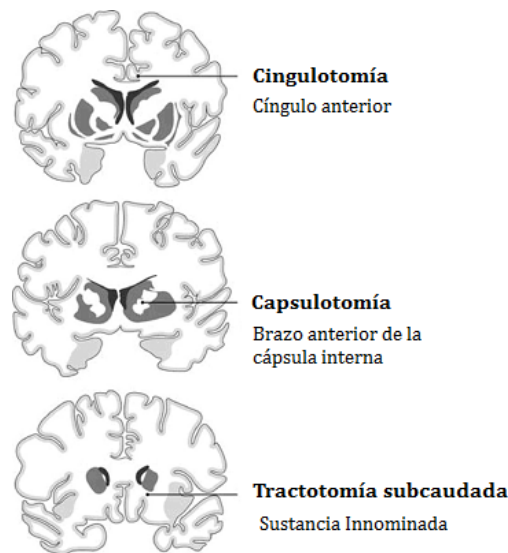


Figura 4. Dianas anatómicas de las técnicas psiquirúrgicas para el TOC y el Trastorno depresivo mayor (260).

Cingulotomía

En esta técnica se practica una lesión en la porción anterior de la circunvolución del cíngulo, para interrumpir las fibras entre la circunvolución del cíngulo y los lóbulos frontales, eliminando las proyecciones eferentes de la corteza anterior del cíngulo. Se utilizó inicialmente como tratamiento para el dolor en la década de los 60, aunque con el avance en la analgesia quedó relegada a los casos intratables (263).

La circunvolución del cíngulo juega un papel fundamental en la transmisión de información en las vías cortico-estriato-talámicas, entre la corteza cingulada anterior y el sistema límbico. Dado el papel central que juega en la transmisión de información entre las distintas regiones cerebrales, esta región fue objetivo del tratamiento del TOC.

En un estudio prospectivo con 14 pacientes en los que se realizó una cingulotomía, se alcanzó una mejoría media del 36% a los 12 meses de seguimiento, siendo la mejora mucho más sustancial en la mitad de los pacientes (264). La aparición de efectos adversos cognitivos se describieron como escasos.

Posteriormente se realizó un estudio más amplio tanto en número de pacientes, 44, como en el tiempo en seguimiento, 32 meses. Un tercio de los pacientes, considerados con TOC graves resistentes al tratamiento, presentó una mejoría significativa (mejoría en la Y-BOCS del 35%), buenos resultados en 6 y una respuesta parcial en 20 (265). Entre los efectos adversos que siguieron a la

intervención encontramos epilepsia e hidrocefalia en un 4'5%, así como el suicidio de uno de los pacientes al cabo de los 6 años.

El equipo de Jung y cols siguieron durante 24 meses a un grupo de 17 pacientes con TOC refractario al tratamiento a los que practicaron una cingulotomía, obteniendo respuesta en un 47% (8 pacientes), con una disminución media del 48% en la puntuación de la escala de la Y-BOCS (266).

Un estudio encontró que la presencia de un metabolismo de glucosa preoperatorio elevado en la región derecha del *cortex* cingulado se relaciona con una mejoría de la severidad de la sintomatología tras la intervención (267).

Capsulotomía anterior bilateral

La técnica consiste en lesionar el brazo anterior de la cápsula interna en la unión de su tercio medio con su tercio anterior, donde se localizan las conexiones entre el lóbulo frontal y el núcleo medial del tálamo. Su finalidad es interrumpir el circuito basolateral límbico y las vías corticoestriadotalámicas.

En un estudio con 15 pacientes la mejoría media fue del 33% en la Y-BOCS y no se registraron efectos adversos (268).

En una revisión publicada en 1987 sobre 213 pacientes a los que se le aplicó la técnica, de los cuales 165 fueron intervenidos por TOC y 48 por otras patologías, se observó una excelente mejoría en el 61% (111 de los pacientes TOC), frente a un 8% (14 pacientes) que no respondieron.

En un trabajo más reciente, Liu y cols siguieron durante 3 años a 35 pacientes a los que practicaron una capsulotomía, y observaron que el 57% (20 pacientes) se podían considerar libre de síntomas, el 29% (10 pacientes) presentaron una mejoría significativa, y el 14% (5 pacientes) no tuvieron cambios significativos (269). De nuevo hay que tener en cuenta las complicaciones derivadas de la intervención y que incluyen crisis comiciales y alteración del comportamiento, que estuvieron presentes hasta en el 20% de los pacientes (268).

Tractotomía subcaudada

La intervención consiste en lesionar los fascículos orbitofrontales a la altura de la sustancia blanca por debajo de los núcleos caudados, interrumpiendo los tractos de sustancia blanca entre el *cortex* orbitofrontal y las estructuras

subcorticales (tálamo, hipotálamo y amígdala). De esta forma se interrumpe el circuito basal lateral y las vías corticoestriadotalámicas. Produce mejoría en el 50% de los pacientes diagnosticados de TOC (260).

Leucotomía límbica

La leucotomía límbica combina la cingulotomía y la tractotomía subcaudada (260). Surgió en un intento de mejorar los resultados, al sumar en una sola intervención ambos procedimientos. Kelly y cols obtuvieron efectivamente resultados excelentes en sus primeros casos, con una mejoría en el 89% de los casos de TOC (270), lo que podría explicarse por el efecto sumatorio de ambas lesiones en comparación con la práctica aislada de cada una de ellas. En un estudio posterior de Mindus y cols, los resultados fueron más pobres, obteniendo un 61% de mejoría en 49 pacientes con TOC a los que aplicaron la técnica (271;272).

Técnicas neuromoduladoras: estimulación cerebral profunda (ECP)

Estas técnicas comenzaron a aplicarse en casos de enfermedades neurológicas resistentes a los fármacos, como la enfermedad de Parkinson o el dolor. Tras demostrar su eficacia en estas patologías, la ECP comenzó a utilizarse como alternativa terapéutica para trastornos psiquiátricos (273;274). En la ECP se implantan unos electrodos en regiones cerebrales específicas, las cuales son inhibidas al ser sometidas a una estimulación eléctrica de alta frecuencia originada en un generador implantado. Sus características, entre las que hay que destacar que se trata de una técnica menos lesiva, permitieron que su uso se extendiese, ya que teóricamente evitaba una de las mayores críticas por parte de los detractores de las técnicas psiquirúrgicas: la irreversibilidad de los posibles efectos secundarios. Así algunos de los beneficios más significativos que hay que destacar de la ECP son:

- Es respetuosa con la anatomía.
- Es reversible.
- Se pueden modificar externamente los parámetros de estimulación.
- Es ajustable externamente.

Sin embargo, para llevar a cabo la ECP sigue siendo necesario realizar una intervención quirúrgica, por lo que no está exenta de posibles complicaciones como hemorragias, infecciones o crisis comiciales. Se han identificado varias estructuras cerebrales como posibles objetivos de la ECP. Entre las más empleadas están el brazo anterior de la cápsula interna y el núcleo *accumbens*. El núcleo caudado, el núcleo subtalámico y el tálamo dorsomedial han sido empleados con menos frecuencia (275).

En la Tabla 12 se compara la efectividad de la técnica a través de varios estudios. En total recogen 42 pacientes con TOC grave resistente a los tratamientos convencionales a los que se aplicó la ECP y a los que se siguió entre 3 y 39 meses. Todos los sujetos disponibles sirvieron como controles apagando el generador, recogiendo los datos en simple o doble ciego.

Tabla 12. Estudios con estimulación cerebral profunda en el TOC (276).

Estudio	Puntuación Jada	Doble ciego	Número de pacientes (principio/fi n)	Meses de duración observación	Medida flujo sanguíneo o cerebral	Localización estimulado	Efectos adversos	Pacientes con mejoría	Pacientes con recuperación
Nuttin 1999	3	Sí	6/4	21	fMRI, PET	AL/IC	-	3	(75%)
Gabriels 2003	0	No	3/3	33-39	-	AL/IC	-	2	(66%)
Nuttin 2003	4	Sí	6/4	21	fMRI, PET	AL/IC, DMNT	-	3	(50%)
Sturm 2003	0	No	4/4	30-34	fMRI, PET	NA derecho	-	4	(100%)
Abelson 2005	3	No	4/4	10	PET	AL/IC	Mareos	3 (75%)	1 (25%)
Greenberg 2006	4	Sí	10/8	36	-	AL/IC, VC/C	Crisis comicial, hipomanía, recaída tras fallo batería	2 (25%)	4 (50%)
Jimenez 2007	0	Sí	1/1	-	-	ITP		1 (100%)	1 (100%)
Mallet 2008	4	Sí	18/16	3	-	STN	15 complicaciones graves y 22 leves	10 (62%)	4 (25%)
Nuttin 2008	4	Sí	6/6	21	PET	AL/IC	-	3 (75%)	3 (75%)

AL/IC, Brazo anterior de la cápsula interna; BAI, Inventario de Ansiedad de Beck; BDI, Inventario de Depresión de Beck; BPRS, Escala breve de Evaluación Psiquiátrica; CG, Circunvolución del cíngulo; CGI, Escala de Impresión Clínica Global; DMNT, Núcleo dorsomedial del tálamo; GAF, Escala Global de Funcionamiento; GAS Escala de Evaluación de la Actividad Global; ITP, Pedúnculo talámico inferior; LCa, caudado límbico; HDRS, Escala de Depresión de Hamilton; MADRS, Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; MDRS, Escala de Demencia de Mattis; MINI, Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional;

NA, núcleo accumbens; PANAS, Escala de Afectos Positivos y Negativos; PET, Tomografía por emisión de positrones; PMOS, Cuestionario de estados de humor; STN, Núcleo subtalámico; VC/CS, capsula ventral /estriado ventral; Y-BOCS, Escala Obsesivo Compulsivo de Yale-Brown.

La puntuación Jadad es un procedimiento para evaluar de forma independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico. La puntuación va de 0 a 5 puntos, de manera que a mayor puntuación mejor calidad metodológica

La tabla recoge Jadad scores, número de pacientes al inicio del estudio y el número de pacientes que lo acabaron, duración de los estudios, métodos empleados para medir el flujo sanguíneo cerebral, escalas clínicas empleadas, localización de la ECP, efectos secundarios, número y porcentaje de pacientes que mejoraron, número y porcentaje de pacientes que presentaron una recuperación completa, y si la recogida de datos fue doble o simple ciego.

Brazo anterior de la capsula interna

Su posible beneficio se vislumbró a partir de casos de pacientes que habían sufrido lesiones en estas regiones (277-279). A pesar de que en la literatura existente sólo se recogen estudios con pequeños números de pacientes, los resultados obtenidos hasta la fecha son alentadores.

El primer estudio lo publicaron Nuttin y cols. Aplicaron la técnica a 6 individuos y los siguieron durante 21 meses. Cuatro de los pacientes llegaron al final del estudio, tres de ellos presentaron una mejoría importante y uno de ellos no presentó cambios (280).

En el estudio de Gabriel y cols, 2 de 3 pacientes a los que se aplicó esta técnica y que fueron resistentes a otras medidas terapéuticas presentaron mejoría al cabo de los 33-39 meses (281). Los resultados de la Y-BOCS en estos dos sujetos alcanzaron valores normales y se mantuvieron durante el seguimiento gracias a la ECP. Se realizaron exploraciones neuropsicológicas y de personalidad posteriores sin objetivarse efectos adversos.

En otro estudio de Nuttin y cols se siguieron durante 21 meses a 6 pacientes con TOC severo resistente a los que se aplicó la técnica. Cuatro de los pacientes fueron evaluados mediante doble ciego, de modo que ni el paciente ni el médico sabían el estado del generador. Encontraron una mejoría significativa en 3 de los pacientes de los pacientes y 1 de ellos no experimentó cambios significativos. La media de la Y-BOCS con el generador encendido fue de 19.8 ± 8.0 , y con el

generador apagado fue de 32.3 ± 3.9 . Se exploró mediante PET a los pacientes durante la ECP, observándose una disminución en el metabolismo frontal (277).

En un estudio de cuatro pacientes a los que se practicó la ECP en los brazos anteriores de ambas cápsulas internas, uno de los sujetos experimentó un beneficio espectacular y otro un beneficio moderado. Utilizaron hardware desarrollado para tratar trastornos de movimientos y los aplicaron de forma aleatorizada en series de 4 semanas (4 semanas con el generador encendido y 4 semanas apagados). Los pacientes respondedores presentaron cambios en el flujo sanguíneo cerebral. Estos cambios no se observaron en los pacientes que no presentaron mejoría (278).

Núcleo caudado ventral

Se ha publicado un caso de ECP en esta región, en un paciente que además de TOC presentaba Trastorno depresivo mayor. Tras la intervención el paciente presentó mejoría en todos sus síntomas, y no se registraron efectos adversos indeseables (282).

Núcleo accumbens

Al examinar la localización de los electrodos en ECP o las lesiones producidas con técnicas lesivas que tuvieron como objetivo el brazo anterior de la cápsula interna se encontró que los pacientes tratados con éxito con ambos procedimientos tenían en común que el electro o la lesión alcanzaron el núcleo *accumbens* (275). Esto llevó a hipotetizar que posiblemente se tratase de una diana terapéutica más efectiva.

En un estudio llevado a cabo por Sturm y cols, la ECP del núcleo *accumbens* produjo una reducción significativa de la severidad de los síntomas en tres de cuatro pacientes con TOC resistente (283).

Teniendo en cuenta los resultados de la ECP y los hallazgos obtenidos mediante técnicas de neuroimagen, hay quien ha sugerido que el núcleo *accumbens* actúe como transmisor entre el complejo amigdalino y otras regiones como el tálamo dorsomedial, los ganglios de la base, áreas mesolímbicas dopaminérgicas y la corteza prefrontal (275). Según estos autores en el TOC existiría una alteración

en la modulación del complejo amigdalino y la ECP del núcleo accumbens permitiría recuperar el equilibrio perdido.

Núcleo subtalámico

En un estudio multicéntrico con 16 pacientes utilizaron un diseño cruzado aleatorizado de 10 meses de seguimiento para estudiar la estimulación del núcleo subtalámico. Se objetivó mejoría significativa con la estimulación, pero se detectaron varios efectos adversos: 15 mayores (incluyendo una hemorragia cerebral) y 23 menores. Cuatro de los pacientes presentaron una excelente respuesta presentando una Y-BOCS de 6 o menos (284).

Pedúnculo talámico inferior

Jiménez y cols publicaron el caso de un paciente con TOC que recibió ECP en el pedúnculo talámico inferior y que presentó mejoría (285).

1.3 Resultados de estudios previos.

1.3.1 Neuroimagen estructural.

La utilización sistemática de técnicas de neuroimagen, y especialmente las técnicas de neuroimagen funcional, han permitido profundizar en el conocimiento de la participación de las distintas regiones del SNC en la etiopatogenia del TOC, e incluso, en el estudio de la respuesta al tratamiento o de la existencia de distintos subtipos del trastorno. Las diferentes áreas y sistemas cerebrales involucrados en la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos dicen mucho acerca de la complejidad y heterogeneidad de este trastorno.

Mataix y cols en una revisión sobre los avances recientes en neuroimagen y neuropsicología del TOC, resumen los hallazgos de neuroimagen estructural a anomalías volumétricas en el estriado (y otras estructuras), mientras que con técnicas de neuroimagen funcional se ha descrito una hiperactividad del circuito corticoestriadotalámico (que incluiría el *cortex* orbitofrontal y el núcleo caudado) (48). Según estos autores, existiría un estriado disfuncional que secundariamente produciría cambios en otras estructuras.

Estudios con Resonancia Magnética (RM)

Los numerosos estudios realizados en las décadas pasadas con RM han obtenido resultados inconsistentes al comparar los volúmenes de las distintas estructuras cerebrales entre pacientes y controles.

En un metanálisis realizado por Rotge y cols (286) repasaron los resultados de los estudios publicados hasta la fecha sobre el tema, para lo cual establecieron unos criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de TOC usando criterios DSM y comparados con grupos controles sanos, realizados con RM, resultados volumétricos de las distintas regiones cerebrales, publicados en revistas arbitradas (*peer-reviewed journal*). Del total, seleccionaron 21 trabajos cuyos resultados vienen resumidos en la Tabla 13.

Tabla 13. Estudios con Resonancia Magnética en el TOC (286).

Estudio	Pacientes TOC							Controles Sanos			Hallazgos principales (TOC Vs. Control)
	Nº	Edad media	% Hombres	% Pacientes medicados	Puntuación media Y-BOCS	Puntuación media Y-BOCS Subescala obsesiones	Puntuación media Y-BOCS Subescala compulsiones	Nº	Edad media	% Hombres	
Robinson 1995 (287)	26	32.2	54	77	22,3	-	-	26	29.8	62	Sin diferencias en el tamaño cerebral total ni de la corteza prefrontal. Reducción del volumen del núcleo caudado.
Aylward 1996 (288)	24	34.4	71	71	25.8	-	-	21	31.1	67	No se hallaron diferencias en el volumen intracraneal, putamen ni caudado.
Jenike 1996 (289)	10	31.6	0	-	17.6	-	-	10	28.5	0	No se hallaron diferencias en la corteza prefrontal.
Rosenberg 1997 (290)	19	12	68	0	23	11	11	19	12	68	No se hallaron diferencias en el volumen intracraneal, corteza prefrontal ni caudado. Reducción de volumen del putamen.
Szeszko 1999 (291)	26	32.2	54	77	22.4	-	-	26	29.8	62	No se hallaron diferencias en la circunvolución del cíngulo, circunvolución frontal superior ni en el hipocampo. Reducción de volumen en la corteza orbitofrontal y amígdala.
Gilbert 2000 (292)	21	12.3	33	0	31.3	15.3	16	21	12.5	33	No se hallaron diferencias en el volumen intracraneal. Aumento de volumen del tálamo.
Kang 2004 (293)	36	26.3	78	69	24.2	13.3	11.2	36	26.3	78	Reducción de volumen de la corteza orbitofrontal.
Szeszko 2004 (294)	23	12.3	30	0	28.6	14.6	14	27	13.6	44	No se hallaron diferencias en el volumen intracraneal, circunvolución frontal superior, putamen, ni núcleo caudado. Aumento de volumen de circunvolución anterior del cíngulo. Reducción de volumen del <i>Globus Pallidus</i> .
Ha 2005 (295)	50	26.7	68	-	23.9	-	-	26	24.1	62	No se hallaron diferencias en el volumen intracraneal o de la materia blanca. Reducción de volumen global y de la materia gris.
Rifkin 2005	18	36.1	44	22	23.3	12.2	11.2	18	34.5	44	No se hallaron diferencias en el volumen cerebral total, corteza orbitofrontal ni núcleo caudado.
Atmaca 2006 (296)	10	27.6	-	100	-	-	-	10	29.8	40	No se hallaron diferencias en el volumen cerebral total, volumen intracraneal, materia gris, circunvolución anterior del cíngulo ni núcleo caudado. Aumento de volumen de la materia blanca y el tálamo. Reducción de volumen de la corteza orbitofrontal.
	10	29	-	100	-	-	-				
Jin Lee 2006 (297)	47	30.8	70	100	23.6	12.7	10.8	83	29.8	64	No se hallaron diferencias en la materia blanca. Reducción de volumen de la materia gris.

Tabla 14. Análisis volumétricos de regiones cerebrales implicadas en el TOC en al menos tres estudios.

Estudio	Coficiente de fiabilidad intraevaluador	Coficiente de fiabilidad interevaluador	Correcciones sobre los valores medios	Definición anatómica
Robinson 1995	—	Cerebro total = 0.86; Núcleo caudado izquierdo = 0.80; Núcleo caudado derecho = 0.83	Sin corrección	Límites definidos por los autores (287).
Aylward 1996	—	Núcleo caudado izquierdo = 0.85; Núcleo caudado izquierdo derecho = 0.91; Putamen izquierdo = 0.86; Putamen derecho = 0.83	Sin corrección	Volumen intracraneal: método semiautomatizado; Núcleo caudado y putamen: límites definidos (288).
Jenike 1996	—	—	Sin corrección	Límites definidos por Filipek y cols (289).
Rosenberg 1997	—	Volumen intracraneal = 0.99; Corteza prefrontal = 0.99; Núcleo caudado izquierdo = 0.97; Núcleo caudado derecho = 0.95; Putamen izquierdo = 0.85; Putamen derecho = 0.88	Sin corrección	Límites definidos por los autores (298).
Szeszko 1999	—	Subregiones frontales = variaban de 0.84 a 0.98	Sin corrección	Subregiones frontales: Límites definidos por Rademacher y cols (291).
Gilbert 2000	Volumen intracraneal = 0.99; Tálamo = 0.99	Volumen intracraneal = 0.99; Tálamo = 0.98	Sin corrección	Segmentación anatómica: método semiautomatizado Volumen intracraneal: límites definidos por Rosenberg y cols. Tálamo: Límites definidos por los autores (292).
Kang 2004	—	Corteza orbitofrontal izquierda = 0.92; Corteza orbitofrontal derecha = 0.83; Tálamo izquierdo = 0.95; Tálamo derecho = 0.97; Núcleo caudado izquierdo = 0.86; Núcleo caudado derecho = 0.85; Putamen izquierdo = 0.82; Putamen derecho = 0.76	Sin corrección	Corteza orbitofrontal: límites definidos por Kim y cols.; Tálamo: límites definidos por Portas y cols; Núcleo caudado y Putamen: Límites definidos por los autores (293).
Szeszko 2004	—	Volumen intracraneal = 0.99; Caudado izquierdo = 0.95; Caudado derecho = 0.91; Putamen izquierdo = 0.86; Putamen derecho = 0.91	Sin corrección	Volumen intracraneal: método semiautomatizado; Caudado y Putamen: límites definidos por los autores (294).
Ha 2005	—	—	Sin corrección	Volumen intracraneal, cerebral total y material blanca: método semiautomatizado (295).
Riffkin 2005	Entre 0.86 y 0.99	—	Valores medios ajustados para todo el volumen cerebral y la edad.	Límites definidos por los autores.
Atmaca 2006	—	—	Sin corrección	Límites definidos por los autores (296).
Jin Lee 2006	—	—	Sin corrección	Materia gris: método semiautomatizado (297).
Atmaca 2007	—	Corteza cingulada anterior = 0.82; Corteza orbitofrontal = 0.9; Tálamo = 0.84; Caudado = 0.88	Sin corrección	Límites definidos por los autores (299).
Cardoner 2007	—	—	Sin corrección	Materia gris: método semiautomatizado (300).

Tabla 15. Diferencia entre Medias Estandarizadas (SMD) entre TOC y sujetos control.

Región cerebral	Número de estudios	Número de pacientes	Número de controles	Test para el efecto global (<i>Test for overall effect</i>)				Test para heterogeneidad		
				SMD	95% CI	Z	p	χ^2	df	p
Cerebro total	6	86	86	0.06	-0.23 a 0.36	0.42	0.67	0.49	5	0.99
Volumen intracraneal	8	169	146	0.09	-0.14 a .31	0.78	0.44	2.79	7	0.90
Materia gris	5	118	187	-0.19	-0.42 a 0.05	1.56	0.12	1.42	4	0.84
Corteza prefrontal	3	55	55	-0.18	-0.56 a 0.19	0.94	0.35	0.86	2	0.65
Circunvolución anterior del cíngulo izquierda ^{1,2}	4	50	50	-0.86	-1.51 a -0.21	2.58	0.01	6.89	3	0.08
Circunvolución anterior del cíngulo derecha	4	50	50	0.07	-0.33 a 0.46	0.34	0.73	2.19	3	0.53
Corteza orbitofrontal izquierda ¹	5	94	94	-0.66	-1.06 a -0.26	3.22	<0.01	6.26	4	0.18
Corteza orbitofrontal derecha ¹	5	94	94	-0.47	-0.89 a -0.05	2.18	0.03	7.03	4	0.13
Tálamo izquierdo ¹	5	89	89	0.49	0.19 a 0.80	3.23	<0.01	3.11	4	0.54
Tálamo derecho ¹	5	89	89	0.61	0.22 a 0.99	3.06	<0.01	5.87	4	0.21
Putamen izquierdo	3	83	84	0.04	-0.26 to 0.35	0.27	0.79	0.85	2	0.65
Putamen derecho	3	83	84	0.12	-0.19 a 0.42	0.75	0.46	1.86	2	0.39
Núcleo caudado total ²	3	68	72	-0.29	-0.89 a 0.30	0.97	0.33	6.19	2	0.05
Núcleo caudado izquierdo	8	159	160	-0.10	-0.37 a 0.17	0.71	0.48	9.82	7	0.20
Núcleo caudado ²	8	159	160	-0.08	-0.40 a 0.25	0.47	0.64	14.0	7	0.05

¹ Test para el efecto global considerado significativo.

² Test para heterogeneidad considerado significativo.

Como se observa en la tabla 13 (286), 15 regiones cerebrales fueron mencionadas en al menos 3 estudios: volumen cerebral total, volumen intracraneal, materia gris, corteza prefrontal, cortezas cingulada anterior derecha e izquierda, corteza orbitofrontales derecha e izquierda, tálamo derecho e izquierdo, putamen derecho e izquierdo, y del núcleo caudado total, derecho e izquierdo.

En la tabla 14 se resumen los análisis volumétricos para estas regiones cerebrales, y en la tabla 15 se refleja el análisis general de todos los resultados.

La diferencia de medias estandarizadas (SMD) entre pacientes TOC y controles indica la reducción del volumen en el *cortex* cingulado anterior

izquierdo, *cortex* orbitofrontal izquierdo y derecho y un incremento de volumen en el tálamo derecho e izquierdo. La heterogeneidad entre estudios, analizada a través del test de Q, fue significativa para el *cortex* cingulado anterior izquierdo (y $I^2 = 56\%$) y para el *cortex* cingulado total ($I^2 = 68\%$) y el núcleo caudado derecho ($I^2 = 50\%$).

Este metanálisis aporta una evaluación cuantitativa de las alteraciones volumétricas en TOC mediante la revisión de 14 estudios con resonancia magnética controlados (371 pacientes, 407 controles sanos). Los resultados sugieren la existencia de un volumen disminuido tanto para el *cortex* cingulado anterior como para el *cortex* orbitofrontal, así como un aumento de volumen del tálamo en pacientes TOC respecto a controles sanos, lo que indicaría que el circuito talamocortical juega un papel principal en la fisiopatología del TOC. No se hallaron diferencias significativas entre pacientes con TOC y controles en el volumen cerebral total, la región intracraneal, materia gris, *cortex* prefrontal, *cortex* cingulado anterior derecho, putamen y núcleo caudado.

Además realizaron una meta-regresión a cada metanálisis, encontrando como dato significativo una relación entre la gravedad de la puntuación en la YBOCS para obsesiones, el tamaño del tálamo izquierdo y la duración de la enfermedad.

1.3.2 Neuroimagen funcional.

A continuación se resumen los trabajos realizados sobre la materia con Resonancia Magnética funcional (RMf). Su funcionamiento se basa en las distintas propiedades magnéticas de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina, lo que permite identificar cambios localizados en el nivel de oxigenación de la sangre. Esto nos permite obtener de forma indirecta información sobre el nivel de activación neural de la región cerebral en la que se localizan estos cambios.

Estudios con RMf que utilizan paradigmas de activación cognitiva

Cortex prefrontal

El primer trabajo experimental con RMf en el TOC es el de Levine y cols (301), quienes emplearon una tarea de fluencia verbal para estudiar la ejecución en un grupo de esquizofrénicos con diferentes grados de síntomas obsesivos, medidos éstos a través de la Y-BOCS. Los resultados mostraron una mayor activación en el *cortex* prefrontal dorsolateral izquierdo, relacionándose la gravedad de los síntomas de forma inversamente proporcional a la activación de esta área. Estos resultados son concordantes con otros trabajos en los que se observó una relación entre los síntomas obsesivos en la esquizofrenia y la mayor actividad neurofisiológica (302).

Pujol y cols (303) estudiaron la actividad del lóbulo frontal durante una tarea de generación de palabras en un grupo de 20 pacientes TOC y lo compararon con un mismo número de controles. Describieron que los sujetos obsesivos mostraron una mayor actividad cerebral durante la tarea y una supresión defectuosa de la activación durante el período de descanso posterior, afirmando que ambas activaciones anormales se correlacionaban directamente con la gravedad de la sintomatología, medida a través de la Y-BOCS.

Maltby y cols, (304) estudiaron la activación en áreas relacionadas con el control ejecutivo y la inhibición de la acción (*cortex* prefrontal, cíngulo anterior, y otras áreas del circuito frontoestriado: corteza orbitofrontal lateral, caudado y tálamo) en una muestra de 14 sujetos TOC, comparada con grupo control. Para ello emplearon una tarea *go/no-go*, y observaron una mayor activación en estas regiones en los pacientes TOC frente a los controles.

Por su parte, el equipo de Nakao y cols (305) también encontró implicado al *cortex* prefrontal. En su estudio utilizaron un paradigma complejo en el que comparan varias condiciones experimentales y la aplicación de un tratamiento (farmacológico o terapia de conducta). De este modo, estudiaron un grupo de pacientes tratados con tratamiento farmacológico (fluvoxamina) frente a un grupo tratado con terapia de conducta durante 12 semanas. Emplearon dos tareas experimentales, una de control cognitivo (la versión china del test de Stroop), y otra de provocación de síntomas. Tras la administración de los tratamientos y la

consecuente mejoría sintomática, al aplicar la técnica de la provocación de síntomas se producía una menor activación del *cortex* orbitofrontal, del prefrontal dorsolateral y del cíngulo anterior. Por su parte, al aplicar el test de Stroop, se produjo un aumento en la activación de la corteza parietal y del cerebelo. Estos resultados les permitieron afirmar que la mejoría clínica, con ambos tratamientos, disminuye la hiperactividad del lóbulo frontal, que se relaciona con la aparición de síntomas, y aumenta la actividad del cerebro posterior relacionada con tareas de control de la acción.

Cortex cíngulo anterior

Se sabe que la corteza cíngula participa en la función ejecutiva (306), así como que presenta un funcionamiento anormal en varios grupos de trastornos psiquiátricos, como son la esquizofrenia y el TOC.

Varios trabajos han apuntado una posible hipoactividad de la corteza cíngula anterior en los pacientes con TOC. Así, van der Wee y cols (307) realizaron un estudio con pacientes sin medicación y un grupo de controles sanos, en el que examinaron el rendimiento en una tarea de memoria de trabajo espacial. Los pacientes TOC únicamente presentaron peor rendimiento que los controles en los niveles más altos de ejecución de la tarea, mostrando activación en las mismas regiones cerebrales que los controles. Sin embargo, la región del *cortex* cíngulo anterior presentó una mayor activación en todos los niveles de la tarea en los pacientes TOC respecto a los controles. Estos datos no son suficientes para afirmar que exista un déficit específico en la memoria de trabajo espacial en los pacientes TOC, aunque podrían sugerir la existencia de un patrón de actuación anormal secundario a una disfunción ejecutiva.

De forma similar, en el trabajo anteriormente mencionado de Nakao y cols (305), los pacientes con TOC mostraban una implicación del *cortex* prefrontal dorsolateral y el orbitofrontal, así como una menor activación del cíngulo anterior al ejecutar un test de Stroop. En un trabajo posterior realizado sobre 24 pacientes obsesivos a los que aplicaron la versión china del test de Stroop encontraron una menor activación del cíngulo anterior y del caudado derecho (308).

Sin embargo, a pesar de los resultados de estos trabajos, también existen grupos que al estudiar la corteza cingulada anterior en los pacientes con TOC encontraron resultados diferentes.

Maltby y cols (304), encontraron una mayor activación del cíngulo anterior al efectuar una tarea de *go/no-go* en pacientes con TOC, así como en otras regiones incluidas en el circuito frontoestriadotalámico.

Fitzgerald y cols (309) elaboraron una tarea sencilla para provocar errores, pero no síntomas obsesivos, y la aplicaron en un grupo de pacientes obsesivos ($n = 8$) y en un grupo de control ($n = 7$). Tanto el grupo de controles como el de pacientes mostraron activación del *cortex* cingulado anterior durante la comisión de errores, aunque los obsesivos mostraron una mayor activación de esta área, siendo además ésta proporcional a la gravedad de los síntomas.

Otro trabajo que relaciona al cíngulo en la etiopatogenia del TOC lo llevaron a cabo Viard y cols (310), quienes encontraron una mayor activación del *cortex* cingulado anterior y del parietal derecho en un grupo de 12 pacientes adolescentes con TOC de inicio en la infancia en comparación con un grupo de 14 controles sanos al llevar a cabo una tarea de discriminación de estímulos visuales repetidos (control cognitivo).

Ganglios de la base

Esta región del sistema nervioso también se ha visto relacionada con la etiología del TOC en varios trabajos, algunos de ellos ya mencionados. Sin embargo, como también se ha visto, la forma en la que se ve implicada está poco clara al ser contradictorios los resultados obtenidos. Las investigaciones del grupo de Nakao (305) apuntan hacia una menor activación del caudado durante la ejecución de tareas como el test de Stroop, mientras que los trabajos de Maltby y cols (304) encontraron una mayor actividad del caudado durante la realización de tareas de alta conflictividad cognitiva (tarea de *go/no-go*). Las revisiones de Rauch y cols (311) aportan datos que apoyan la existencia de un fallo en el estriado derecho y una disociación espacial del foco de activación del putamen y el caudado.

Neuroimagen funcional y disfunción frontoestriatal

La bibliografía existente tanto de neuroimagen estructural como funcional apoya la tesis de la participación de una disfunción frontoestriatal en la patogenia del TOC (290;306;312-315).

Roth y cols estudiaron los substratos neurales de la inhibición de respuesta, para ello examinaron con RMf a 12 pacientes adultos diagnosticados de TOC y a 14 controles sanos mediante una tarea *go/no-go* (316). Observaron que durante la inhibición, los controles sanos mostraron activación principalmente en el hemisferio derecho, en comparación con los pacientes TOC que mostraron activación de forma más difusa y bilateralmente. Además, el grupo de pacientes mostró menor activación que el grupo de control en varias regiones, como las circunvoluciones frontal media e inferior derechas, durante la inhibición de respuesta. La gravedad de los síntomas fue inversamente proporcional a la activación en la región orbitofrontal derecha y en el cíngulo, y directamente proporcional con activaciones en tálamo y en regiones corticales posteriores. En conjunto, los resultados permiten concluir que los pacientes con TOC muestran un patrón de hipoactivación en el circuito frontoestriadotalámico durante la inhibición de respuestas.

Los estudios han encontrado datos significativos también en los familiares de los pacientes. El equipo de Menzies y cols estudiaron las diferencias en ejecución en pacientes con TOC y familiares de primer grado mediante una tarea de inhibición de respuesta (*stop-signal task*) con respecto a un grupo normal. Los datos obtenidos mostraron que el déficit conductual en la tarea de *stop-signal* ocurría de forma predominante tanto en pacientes como en familiares y estaba asociada con una reducción en la sustancia gris de las regiones orbitofrontal y frontal inferior derecha, frente a un incremento en la sustancia gris del cíngulo, el parietal y el estriado (317). La existencia de variaciones anatómicas en los sistemas cerebrales relacionados con el control inhibitorio motor podría representar un marcador genético de riesgo para desarrollar un TOC. De ser así, este sería la primera evidencia de un endofenotipo neurocognitivo del TOC.

Para resumir la participación del sistema frontoestriatal en la patogenia del TOC podemos remitirnos a tres estudios que lo apoyan de forma contundente.

Remijnse y cols (318) hallaron una actividad reducida en áreas orbitofrontales y estriatales durante la ejecución de una tarea relacionada con la función ejecutiva (aprendizaje de recompensa con posterior inversión de contingencias).

Van Heuvel y cols (224) realizaron otro trabajo en el que la implicación del circuito frontoestriatal y su relación con la función ejecutiva en la patogenia del TOC queda avalada. Mediante un paradigma relacionado con eventos, utilizando una versión de la torre de Londres, compararon un grupo de 22 pacientes sin medicar con un grupo de 22 sujetos controles sanos. Se observó una disfunción en la planificación (estudiada por el rendimiento en la torre de Londres) en el grupo de pacientes comparado con los controles. Durante la realización de la tarea los pacientes obsesivos presentaron una disminución en la activación de las regiones frontoestriatales, principalmente en el *cortex* prefrontal dorsolateral y el núcleo caudado. Además, los pacientes mostraron un incremento, probablemente compensatorio, en áreas cerebrales con funciones en la monitorización y en la memoria a corto plazo, como el *cortex* cingulado anterior, el prefrontal ventromedial y el parahipocampal. Tomados en conjunto, estos datos apoyan la hipótesis de una respuesta cerebral en áreas frontoestriales anormal, estando asociada a una disfunción en la capacidad de planificación en los pacientes obsesivos.

Muy recientemente, Roth y cols (316) estudiaron la inhibición de respuesta en un grupo de 12 pacientes con TOC frente a 13 controles a través de una tarea de *go/no-go*, y observaron que mientras que el grupo de sujetos sanos mostró una mayor activación del hemisferio derecho, los pacientes obtuvieron un patrón de activación más difuso, concluyendo que los pacientes TOC tienden a hipoactivar el circuito corticoestriadotalámico durante la inhibición de respuestas.

Sin embargo, Rauch y cols, (319) emplearon un paradigma de aprendizaje implícito y observaron que los pacientes obsesivos presentaron con respecto a un grupo control un funcionamiento diferente del hipocampo durante la ejecución de la tarea de aprendizaje, contrastando con la falta de replicación de la implicación del circuito frontoestriatal. A pesar de ello, las correlaciones que encontraron sugieren que esta inconsistencia con la literatura previa es atribuible a las diferencias entre las dimensiones sintomáticas del TOC. Ya describimos un trabajo

previo de este grupo en el que estudiaron mediante PET a un grupo de pacientes TOC empleando una tarea de aprendizaje implícito, observando que los pacientes obsesivos mostraron una menor activación frontoestriatal y utilizaron regiones alternativas, como el hipocampo, posiblemente para compensar su déficit frontoestriado primario (320).

El estudio de Woolley y cols (321) ha sido el primero en probar la implicación frontoestriatal en niños con TOC. Para ello comparó un grupo de 10 adolescentes con diagnóstico de TOC en remisión parcial con otro de nueve controles sanos mediante la ejecución de tres diferentes tareas de control inhibitorio. Sus resultados mostraban que los adolescentes obsesivos hipoactivaban áreas del *cortex* orbitofrontal, tálamo y ganglios basales, lo que sugeriría una desregulación frontoestriadotalámica relacionada con el control inhibitorio en el TOC pediátrico.

Estudios que utilizan paradigmas de activación mediante provocación de síntomas

Adler y cols (322) llevaron a cabo un experimento con siete pacientes TOC que no recibían medicación. Diseñaron individualmente imágenes destinadas a provocar síntomas obsesivos, y se les estudió antes y después de pasarles las imágenes. Se observó que la presentación de estos estímulos provocadores de síntomas se siguió de un aumento significativo en las escalas de síntomas autoaplicadas, así como de la activación de varias regiones del *cortex* frontal, *cortex* anterior, medial y lateral temporal, y cíngulo anterior derecho. La activación del frontal superior derecho correlacionó inversamente con la línea base de sintomatología compulsiva, y la activación del *cortex* orbitofrontal izquierdo se asoció inversamente a los cambios en los autoinformes tras los estímulos provocadores de síntomas. Los resultados son concordantes con los realizados anteriormente con pacientes medicados, sugiriendo que los síntomas TOC están mediados por varias áreas cerebrales, que incluyen tanto el cíngulo anterior como regiones temporales y frontales (302).

Cannistraro y cols (323) realizaron un estudio con 10 pacientes con TOC y 10 controles sanos, a los que mostraron fotos de rostros humanos que reflejaban miedo, alegría y fotos neutrales. Tanto en el grupo de pacientes como de controles

se observó una activación de la amígdala para las caras de miedo frente a las neutrales. Sin embargo, los pacientes con TOC mostraron una menor activación que los sanos en todas las condiciones frente a la de control. Además, no hubo un incremento en la responsividad de la amígdala al miedo frente a la expresión neutral, contrariamente a lo que habían observado en otros trastornos de ansiedad. Este hecho es consistente con la posible función anormal de la amígdala en los pacientes con TOC, y podría ser un dato que diferenciase a los TOC frente a los otros trastornos de ansiedad.

Schiendle y cols (324) compararon un grupo de pacientes con TOC con otro de control mientras veían diferentes categorías de fotos (categorías de ‘disgusto’, ‘temor’ y ‘neutra’, así como fotos seleccionadas por los propios pacientes y que les generasen malestar) durante una sesión de RMf. Las fotos seleccionadas por los pacientes generaron síntomas típicos del trastorno y se asociaron a una activación de la corteza frontal, la ínsula, la circunvolución supramarginal, el caudado y el tálamo. Los estímulos que causaban temor y los estímulos de disgusto no específicos para los pacientes también se acompañaron de activación de la ínsula, hecho que contrastó con la respuesta en el grupo de control y con la respuesta a los estímulos neutros de todos los grupos. Los autores concluyeron que los estímulos visuales que causan malestar son específicos para cada paciente, y que la activación de la ínsula en comparación con la amígdala sugiere que la primera procesa el disgusto y la segunda el temor.

En un estudio de Mataix-Cols y cols (325) estudiaron a un grupo de 17 pacientes obsesivos y a otros tantos controles con RMf. Registraron a todos los sujetos mientras visionaban bloques alternativos de escenas relacionadas con sus síntomas (contaminación, comprobación y acumulación) y escenas aversivas provocadoras de ansiedad, pero no de síntomas obsesivos. Los resultados fueron consistentes con la literatura previa, confirmando la participación del circuito frontoestriadotalámico. Muy interesante fue la existencia de distintos patrones de activación en función de la dimensión sintomática:

- Contaminación: observaron mayor activación en los pacientes que en los controles en el *cortex* prefrontal ventromedial y el caudado derecho.
- Comprobación: putamen, globo pálido, tálamo y *cortex* dorsal.
- Acumulación: giro precentral izquierdo y *cortex* orbitofrontal derecho.

Por su parte, las escenas aversivas correlacionaron con mayor activación en regiones temporo-occipitales. Otro dato interesante que en este estudio es que no se encontraron diferencias al comparar pacientes 'puros' con pacientes con diagnósticos comórbidos.

En resumen, si bien de nuevo encontramos discrepancias en los resultados y en sus interpretaciones al repasar los distintos estudios de provocación de síntomas, existe cierta evidencia acumulada de la implicación del circuito frontoestriadotalámico, existiendo matices con correlatos neurales distintos y parcialmente superpuestos en los diferentes patrones sintomáticos del TOC.

Neuroimagen funcional y tratamiento

Finalmente hay que destacar una serie de trabajos realizados en los que se combinan el uso de paradigmas de reposo o de provocación de síntomas con diseños longitudinales de tratamiento, y que han mostrado de forma consistente que las anomalías presentadas antes del tratamiento tienden a normalizarse tras aplicar con éxito tanto tratamientos farmacológicos como terapias conductuales (218;313;314;326;327)

El poder objetivar los cambios que se producen en el sistema nervioso tras administrar un tratamiento plantea interesantes aplicaciones en el futuro de la terapéutica de este trastorno, como por ejemplo, predecir qué tipo de tratamiento va a ser más efectivo en un determinado paciente (328). Siguiendo esta línea de trabajo, hay estudios que han encontrado que los sujetos que muestran una actividad disminuida del *cortex* prefrontal responden bien al tratamiento farmacológico, mientras que otros estudios han hallado que el aumento de actividad de esta región se relaciona con una mejor respuesta a la TCC (312).

1.3.3 Neurofisiología.

Esta rama de la medicina emplea técnicas de diagnóstico que tienen como base fundamental la actividad eléctrica o electromagnética del cerebro, la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG). Son técnicas no

invasivas, fáciles de utilizar y de interpretar, con un gran potencial diagnóstico y experimental en psiquiatría.

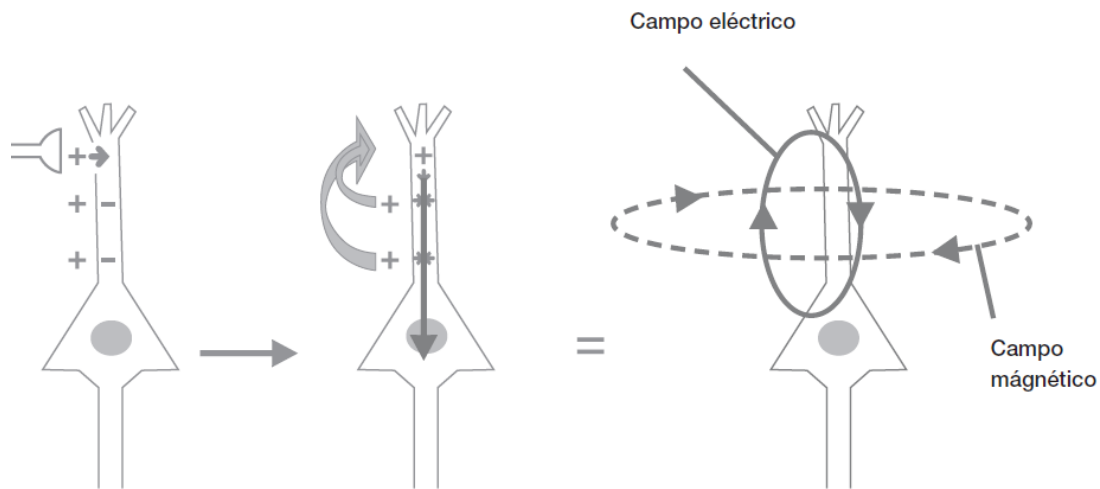
Su resolución temporal es altísima (milisegundos), mucho mayor que la de otras técnicas como por ejemplo PET o IRMf. La mayoría de los procesos neurofisiológicos se producen en términos de decenas de milisegundos, por lo que la EEG y la MEG se hacen inmejorables a la hora de estudiar estos procesos en tiempo real. Sin embargo, tienen peor resolución espacial, presentan más dificultad para determinar el lugar exacto donde se están produciendo esos fenómenos.

Bases neurofisiológicas de la EEG y la MEG

Estas técnicas miden la actividad, eléctrica o electromagnética, de las neuronas a través de los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores de las neuronas. A pesar de que la magnitud de los potenciales de acción es mucho mayor que la de los postsinápticos, no pueden medirse. Los potenciales de acción producen campos de fuerzas opuestas, negativas y positivas, en un espacio y un tiempo muy reducidos, por lo que la carga neta resultante es nula e indetectable para un observador externo con las herramientas actuales (electrodos en la EEG y sensores de campos magnéticos en la EMG).

En las células existe un intercambio de iones a través de sus membranas que genera gradientes eléctricos. En reposo, la neurona presenta una carga negativa en su interior respecto al exterior. Esta diferencia de potencial hace que haya iones positivos ligados a la parte extracelular de la membrana. Cuando a una dendrita o a un soma llega un impulso a través de una sinapsis se produce una variación en el gradiente, en forma de una entrada de iones positivos si es excitatoria y de iones negativos si es inhibitoria. Estos iones que han entrado llegarán al cono axónico y provocarán un potencial de acción, en caso de que el impulso sea suficientemente intenso. En ese viaje hacia el cono axónico los iones positivos contrarrestan la diferencia de potencial que existía en el interior celular, por lo que quedan “libres” los iones positivos extracelulares. Éstos van a trasladarse rápidamente a la región donde se ha producido la sinapsis con el fin de contrarrestar la momentánea falta de iones del mismo signo que ha provocado la entrada de éstos al interior celular en el momento de la sinapsis (Figura 5).

Figura 5. Generación de los campos eléctrico y magnético en la neurona. Tomado de (329).



He aquí el origen del campo eléctrico, que registraremos con el EEG, en el flujo de iones positivos que van del lugar de la sinapsis hacia el cono axónico, y en el flujo de iones positivos que van desde estas zonas hacia el lugar de la sinapsis. Perpendicular a este campo eléctrico se genera un campo magnético que será registrado mediante la MEG.

Para que la actividad de los potenciales postsinápticos pueda ser detectada externamente ésta ha de ser lo suficientemente fuerte. Para ello han de cumplirse los siguientes requisitos:

- a. La actividad ha de producirse en un grupo grande de neuronas.
- b. Todas las neuronas de ese grupo han de ser activadas simultáneamente.
- c. Todas esas neuronas han de tener la misma orientación, es decir, están alineadas.
- d. Todas las sinapsis han de tener la misma polaridad, produciendo potenciales postsinápticos excitatorios, o inhibitorios.

Cuando esto es así la actividad eléctrica cerebral puede describirse mediante dipolos, en los que las fuerzas intervinientes se representan en forma de vector en el que existe un polo negativo y otro positivo. El negativo es el resultante consecuencia de la entrada de iones positivos en la zona de la sinapsis, mientras que el positivo es consecuencia del movimiento de iones positivos a la zona de

la sinapsis. La suma de todos esos pequeños dipolos se representa con un gran vector, que en la práctica ya es detectable externamente.

A partir de un dipolo, de una zona activada, los campos eléctricos generados van a provocar modificaciones de las cargas eléctricas de la zona, lo que a su vez provocará que se modifiquen las cargas eléctricas de las zonas adyacentes, y así sucesivamente hasta alcanzar grandes distancias. A este proceso se le conoce como transmisión de volumen, esto es, la transmisión de cargas eléctricas, que en nuestro caso, se realiza a lo largo de la masa semilíquida y conductora que constituye el cerebro. A medida que avanza la distancia, las cargas van perdiendo fuerza, por lo que pasamos de cargas en el interior del cerebro de milivoltios a cargas de microvoltios (μV) en el cuero cabelludo. Además, hay que recordar que la transmisión de volumen no se produce de manera uniforme, variando en función de la densidad del tejido nervioso que se encuentra en su camino.

Para registrar la actividad de los dipolos que estén activos en un momento dado colocamos electrodos en la piel. La localización exacta de los electrodos se hace siguiendo el sistema estándar “Sistema Internacional 10/20”, aceptado universalmente por los distintos equipos de neurofisiología, lo que permite comparar los resultados de unos y otros. Cada electrodo ha de estar unido a la piel mediante un gel electroconductor que contiene iones positivos y negativos. Mediante un fenómeno de transducción, la señal electroquímica pasará a ser una señal eléctrica, por transmisión de electrones en el electrodo y el cable que sale de él hacia el amplificador.

Análisis de la señal neurofisiológica

A través de los electrodos o sensores SQUID recogeremos un electroencefalograma o un magnetoencefalograma. Éstos consisten en una señal rítmica o cíclica cuyo origen habrá que buscarlo en los circuitos reverberantes entre el tálamo y la corteza, si bien parece ser que a estos ritmos también contribuyen circuitos córtico-subcorticales (330). Esta actividad rítmica es denominada como actividad “espontánea” al no estar ligada a la presencia de estímulos concretos, su presencia es constante haga lo que haga el sujeto. En la actividad espontánea distinguimos al menos cuatro frecuencias o bandas de frecuencia:

- Delta (0,5-4 Hz o ciclos por segundo).
- Theta (4-8 Hz).
- Alfa (8-13 Hz).
- Beta (13-20 Hz).

Hay que precisar que los límites referidos para las bandas de frecuencia no son totalmente universales, existiendo cierta variabilidad entre los autores.

En los últimos años los estudios se están dirigiendo a la observación de una banda de frecuencia denominada gamma, cuyo valor suele oscilar entre los 30 y los 50 Hz. La presencia de actividad en esta frecuencia está relacionada con la realización de tareas cognitivas superiores que implican un alto grado de control consciente por parte del sujeto.

De forma muy esquemática podríamos resumir que en un ser humano adulto y despierto sano, lo habitual es encontrar bandas alfa si el sujeto mantiene los ojos cerrados, y de beta si está vigilante y con los ojos abiertos o implicado en algún tipo de tarea cognitiva. Por otro lado, el predominio de bandas lentas (delta y theta) suele ser indicador de la presencia de algún tipo de daño estructural (traumatismo, microinfartos, tumor, etc.) en zonas cercanas al electrodo o sensor donde se detectó la actividad. No obstante, la realidad es mucho más compleja. Así, mediante un análisis de Fourier de la señal (empleado para analizar funciones periódicas a través de la descomposición de dicha función en una suma infinitesimal de funciones senoidales mucho más simples) es posible encontrar la presencia de una importante cantidad de actividad de bandas lentas que normalmente no es apreciable ocularmente. Además, paradójicamente esta actividad lenta aumenta muy frecuentemente durante la realización de determinadas tareas cognitivas.

La actividad espontánea, que ha sido la más utilizada durante mucho tiempo en la práctica clínica, es relativamente poco informativa, al ser muy inespecífica y muy variable de un sujeto a otro e incluso en el mismo sujeto en momentos distintos. Es por ello que en los estudios actuales se empleen estas técnicas para obtener los llamados potenciales relacionados con eventos (PER, del inglés *event-related potencial* o ERP), también conocidos como “potenciales evocados”.

Los PER es la respuesta del cerebro a un estímulo determinado, representan la actividad específica del cerebro sincronizada a un estímulo determinado. En

comparación con la actividad espontánea, esta reacción es de magnitud mucho menor. Es por esto que la actividad espontánea actuará como “ruido” de fondo que hemos de eliminar para estudiar los PER. Para eliminar el ruido de fondo del trazado y recoger los PER presentaremos al individuo el estímulo un número de veces. Con ello obtendremos trozos temporales de actividad desde que comienza dicho estímulo hasta un periodo en el que nos interese estudiar la actividad cerebral relacionada con ese estímulo (un segundo por ejemplo). Haciendo el promedio de la actividad cerebral ocurrida durante un segundo tras la presentación de un estímulo un número determinado de veces podremos discernir una señal que es consistente de una presentación a otra, siendo ésta la reacción del cerebro a ese estímulo. Por otro lado, aquello que no es consistente desaparecerá al hacer el promedio, eliminando de esta forma el ruido de fondo.

En un PER encontramos varios parámetros que van a ser objeto de nuestro estudio al proporcionar información de la actividad ocurrida en el cerebro tras la presentación del estímulo:

-componentes: positivities (oscilaciones con una polaridad positiva) o negatividades (oscilaciones con una polaridad negativa), la amplitud (la magnitud de la oscilación, expresada en μV o fT), la latencia (el momento, en milisegundos, en el que aparece un componente, que se suele medir respecto al inicio del componente o respecto a su pico máximo).

-distribución topográfica de los componentes: los componentes encontrados en los PER variarán en función de la proximidad entre el lugar del cerebro en el que se ha producido la actividad y el punto del registro. A mayor proximidad entre ambos, mayor será la magnitud registrada en dicho punto y viceversa. A esto se le denomina gradiente de amplitud e inversiones de fase (de polaridad), y contribuyen a determinar el lugar en el cerebro en el que se ha producido la actividad reflejada por un componente.

Los mapas de actividad (eléctrica o magnética) permiten ver con facilidad los resultados de un cierto número de sensores. Dependiendo de la proximidad a la fuente neural generadora cada sensor registra un patrón distinto de actividad, por lo que determinar dónde se ha producido la mayor y la menor magnitud de un determinado componente se hace más sencillo con estos mapas que otorgan distintos colores a cada valor de voltaje o intensidad de campo magnético. Los

valores reales entre punto de registro y punto de registro, que no conocemos realmente, son calculados mediante interpolación por un sistema informático. A partir de estos mapas se puede determinar dónde está el dipolo, ese grupo grande de neuronas activadas simultáneamente, que ha provocado un componente específico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en función de los gradientes de amplitud e inversiones de fase podremos determinar si un dipolo está orientado (respecto a la superficie cefálica) de manera tangencial, oblicua, radial, o profunda. Existen una serie de algoritmos que permiten una modelización matemática del lugar más probable para un dipolo, que nos permite ser precisos en la localización anatómica del lugar activado en el cerebro para un componente dado de los PER.

Estudios neurofisiológicos realizados en TOC.

La mayoría de los estudios trabajos han mostrado de forma consistente una función cerebral anormal. Se han realizado estudios empleando diferentes tareas, paradigmas y medidas, a menudo con el objetivo de cuantificar aspectos específicos de la fenomenología del TOC, si bien el número de sujetos que han participado en ellos ha sido pequeño. Clark y cols realizaron una revisión de los trabajos publicados sobre la materia (331), en el Apéndice 1 se recogen los resultados de los estudios revisados (se incluyeron únicamente aquellos que cumplían criterios de medicina basada en la evidencia).’

1.3.3.1 Electroencefalogramas (EEG)

Insel y cols llevaron a cabo un primer estudio en el que incluyeron a 18 pacientes con TOC sin comorbilidad afectiva (332). Encontraron un aumento no específico de ondas theta en 5 pacientes, siendo el resto del análisis encefalográfico normal en estos pacientes y totalmente normal en otros 11 participantes.

Un estudio posterior llevado a cabo por Kuskowski y cols (333), registró EEG de pacientes TOC sin medicar no deprimidos, controlados con sujetos de la misma edad. Encontraron en los pacientes TOC una disminución de la señal de los rangos delta y beta en el lóbulo frontal y en hemisferio izquierdo. Además, en los

pacientes TOC se observó una asimetría interhemisférica importante, con una hipoactividad del hemisferio derecho severa. Las medidas estandarizadas de la asimetría hemisférica en el rango de beta 2 permitieron predecir con bastante fiabilidad si se trataba de un individuo del grupo control o de los TOC, y guardaban relación con las peores puntuaciones de los pacientes en las tareas visuoespaciales y mejores en las de memoria verbal (333;334).

McCarthy y cols estudiaron a 10 pacientes que cumplían criterios de TOC (DSM-III) y los compararon con dos grupos control libres de clínica de TOC, uno formado por pacientes con importante sintomatología ansiosa y otro sin ella (335). Observaron en los pacientes TOC elevaciones en los rangos theta, alfa y beta en regiones frontales derechas y reducciones en beta en las regiones frontales izquierdas, especialmente para clínica más obsesiva (las acciones mentales llevadas a cabo internamente más que para las que tenían manifestaciones externas).

El grupo de Molina y cols analizó una muestra de pacientes TOC con EEG y con tomografía computarizada de fotón de emisión único (SPECT) (194;336). Encontraron un aumento global de la señal del EEG, así como de la de beta y theta, junto con el aumento de la perfusión en regiones frontales. La señal delta también se encontraba aumentada en la región temporal derecha y frontal, junto con un aumento en los ganglios basales. Se concluyó que el aumento global de la señal EEG podría reflejar el elevado metabolismo de glucosa encontrado en pacientes TOC al ser medido con PET (194;218). Así mismo, el hallazgo del aumento en la perfusión del hemisferio derecho y el aumento de la señal delta derecha podría reflejar algún tipo de hiperactividad patológica en las regiones frontal derecha y cingulada. Si fuera así, se establecería una unión entre las regiones límbicas del lóbulo frontal y la corteza cingulada anterior en la patogenia del TOC (219;337).

Se han realizado varios estudios en los que se ha examinado a pacientes con TOC con un electroencefalograma cuantitativo topográfico (qEEG). Mientras en el EEG se identifica la forma de la onda, en el qEEG las observaciones se comparan con una base de datos de una población control sana o con los perfiles qEEG característicos de algún trastorno conocido. Se recogen las señales analógicas y se procesan digitalmente en visualizaciones topográficas coloreadas.

Un estudio realizado por Pogarell y cols con qEEG encontró un aumento de la señal delta, pero una menor alfa/beta en las regiones frontales de pacientes TOC (338). Estas medidas se correlacionaron positivamente con las puntuaciones de la YBOCS reflejando las obsesiones, y negativamente con las medidas que reflejaban las compulsiones.

En otro trabajo emplearon el qEEG en pacientes TOC (criterios DSM-III) para estudiar la respuesta a fármacos (fluvoxamina, fluoxetina y clomipramina) encontrando dos subtipos del trastorno (339). El clúster 1 se caracterizaba por individuos con una señal mayor en theta, especialmente en las regiones frontal y frontotemporal. El clúster 2 se caracteriza por individuos con un aumento relativo de la señal alfa. Mientras que el 80'4% de los miembros del clúster 1 no respondieron al tratamiento, el 82'4% de los individuos del clúster 2 sí respondieron a él (339). Estos hallazgos sugieren la existencia de al menos dos subgrupos fisiopatológicos en los TOC que comparten una misma expresión clínica, aunque con una distinta respuesta farmacológica a los ISRS.

En un trabajo posterior de Sherlin y cols en el que utilizaron qEEG y tomografía electromagnética del cerebro de baja resolución (LORETA –*Low Resolution brain Electromagnetic Tomography*) midieron la actividad en pacientes TOC y controles pareados por edad, localizando exceso de actividad en el giro del cíngulo y en las localizaciones adyacentes a la región parietooccipital (340)

La actividad frontal alfa ha sido analizada en un estudio mediante qEEG en que se exponía a los pacientes a estímulos reales e imaginarios (341). Los pacientes cumplían criterios DSM-IV con una media de la Y-BOCS de 24'5. La mitad de los pacientes no tomaban medicación y la otra mitad tomaba fluoxetina. Como era de esperar, los síntomas TOC aumentaban con los estímulos tanto reales como imaginarios, si bien más intensamente con los primeros. De forma concomitante con este aumento de los síntomas, se encontró un cambio significativo de la señal alfa desde la región anterior hacia la posterior, reflejando un cambio de la activación cerebral de las regiones posteriores a anteriores. Este hallazgo es consistente con los estudios de imagen que describen un aumento de la actividad frontal durante la provocación de síntomas en el TOC (337).

Locatelli y cols encontraron registros anormales en las regiones temporales (342). Estudiaron pacientes con TOC severo (medido por Y-BOCS) y observaron en

reposo un aumento de delta-1 y un descenso de alfa-2 en comparación con los controles. Además, la actividad temporal fue medida mediante EEG mientras se realizaba estimulación olfatoria encontrándose diferencias entre los pacientes y los controles en las frecuencias beta más lentas: los controles mostraron un aumento de la señal tras la estimulación mientras que los pacientes con TOC no mostraron ninguna modificación o incluso un descenso (siendo importante resaltar que los pacientes no presentaban dificultades en la detección o discriminación de la señal olorosa).

En un estudio de Karadag y cols encontraron un descenso de la actividad alfa y beta en la región frontotemporal (343). Se encontró un aumento de la actividad theta en la región frontotemporal y aumento de la actividad delta en la región frontal.

Finalmente, en un trabajo realizado por Todt y cols con qEEG encontraron que la hiperventilación se asoció con descenso en la actividad alfa, predominantemente en la región frontotemporal izquierda, así como descenso de las frecuencias beta y aumento de las delta y theta (344). En este estudio, la severidad de la disfunción frontotemporal se correlacionó con la severidad de la clínica TOC.

1.3.3.2 Potenciales evocados.

Un primer estudio llevado a cabo por Nolfé y cols intentó aclarar la posible relación del tronco del encéfalo en la patogenia del TOC (345). Registraron los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (que en sus siglas en inglés se denominan BAEPs, *brainstem auditory evoked potentials*) de un grupo de pacientes diagnosticados de TOC (criterios DSM-IV) y de un grupo control sano. Los resultados mostraron que la estimulación en el oído derecho, pero no en el izquierdo, producía anomalías en las latencias inter pico de las ondas I-V, y una reducción de la amplitud de la onda III en el grupo TOC respecto a los controles. Se cree que la onda III se origina en los circuitos auditivos de la protuberancia, mientras que las ondas IV y V se originarían en el mesencéfalo. Se ha especulado que la transmisión de la información auditiva en el SNC se realiza a través de

neurotransmisores serotoninérgicos, y se han encontrado algunas correlaciones entre los niveles cerebrales de 5-HT y las amplitudes de las ondas III y V (345). Resulta interesante que las anomalías en los BAEPS fueron asimétricas, hecho que podría relacionarse con la asimetría descrita en el procesamiento hemisférico descrito en otros estudios de TOC (346;347). Se ha observado una respuesta disminuida de los potenciales evocados visuales (P130) al ser expuestas láminas estampadas pero no al ser expuesto pasivamente a fogonazos de luces en pacientes TOC (348).

La integridad del procesamiento sensorial temprano fue examinada en un estudio realizado por Rossi y cols en 56 pacientes con TOC (criterios DSM-IV) sin patología comórbida en los ejes I y II (349). Estudiaron las ondas N20 (componente de la señal que indica la activación de la corteza sensorial primaria (350)) y N30 (refleja el circuito complejo que incluye los ganglios basales y las áreas motoras primaria y suplementaria (349-351)) del potencial evocado somatosensorial en reposo y durante el movimiento voluntario de dedos. Se han descrito anomalías en la N30 en pacientes con trastornos del movimiento como el Parkinson o distonía (352;353). Habitualmente los componentes N20 y N30 de los potenciales evocados somatosensoriales presentan una amplitud reducida tras los movimientos voluntarios, lo que refleja un sistema fisiológico altamente especializado en la selección de los inputs sensoriales durante el movimiento. Si bien las reducciones en las ondas N20 y N30 son observadas precentrales y postcentrales, en el caso de los pacientes con TOC, la sensibilidad a los estímulos sensoriales se encontró aumentada en los potenciales evocados somatosensoriales precentrales (349). De este modo, al estudiar estas señales en un grupo de pacientes TOC y de controles observaron que mientras en la muestra libre del trastorno la reducción fue tanto pre como postcentral (con una reducción precentral de aproximadamente el 60%), en la muestra de pacientes TOC la reducción de la amplitud se restringió a la señal precentral, siendo además menos marcada (30%) (349). Este estudio sugiere que las conductas motoras intrusivas y los comportamiento repetitivos observados en el TOC podrían ser una consecuencia de unos niveles de excitabilidad motora mayores de lo normal y de una reducción concomitante e los procesos de inhibición cortical (331).

1.3.3.3 Potenciales evocados relacionados con eventos.

Partiendo de la premisa de que quizás, los pacientes con TOC tienen más dificultades en estar pendientes y asimilar toda la información que viene del exterior, varios equipos de investigación emplearon técnicas de potenciales evocados relacionados con eventos en este grupo de pacientes. Se han realizado trabajos que analizaron la capacidad de detectar cambios (mediante el *mismatch negativity*; MNN), de procesar las características físicas del estímulo (P1-N1-P2), de atender selectivamente (onda de diferencia negativa, *negative difference wave*; Nd) y de procesar aspectos contextuales de estímulos que requieran tareas con repuestas relevantes (N2, P3 y componentes tardíos onda lenta) (331).

Varios estudios han obtenido resultados en los que los pacientes con TOC mostraban menores latencias en los potenciales evocados relacionados con eventos. Savage y cols (354) hallaron latencias más cortas en las latencias N1 y P2 en pacientes TOC sin medicar. Mavrogiorgou y cols (355) encontraron latencias más cortas en las latencias de P3b en el hemisferio derecho también en pacientes TOC sin medicar, así como tiempos de reacción más breves en comparación con los controles. Varios grupos han obtenido igualmente latencias auditivas P3 más cortas en pacientes TOC: Groot y cols, Johannes y cols y Miyata y cols (356-358). Morault y cols (359), encontraron que tanto la latencia de N2 como la de P3 eran más cortas en los pacientes TOC. El equipo de Towey y cols por su parte (360), halló que los individuos con TOC no mostraban el aumento normal en la latencia de N2 y P3 al aumentar la dificultad de la tarea, y tenían una latencia de P3 significativamente más corta que los controles mientras hacían tareas más difíciles. Sin embargo, Okasha y cols no encontraron diferencias significativas en las latencias (361), y Sanz y cols encontraron latencias de P3 más largas en pacientes TOC sin medicar (362). Papageorgiou y cols obtuvieron mayores latencias de P3 en pacientes TOC (363), y en un trabajo posterior encontraron latencias de P600 aumentadas en la región parietal derecha y mayores amplitudes de P3 en la región temporoparietal derecha (364).

Utilizando una tarea auditiva dicotómica en individuos con TOC sin medicar, Towey y cols (365) observaron que los pacientes presentaron un alargamiento del Nd, con un inicio más temprano y mayor duración, aunque sin

variaciones en MMN o en N2. Se cree que el Nd es reflejo de los mecanismos frontales encargados de controlar la atención dirigida (366), y el perfil del Nd en los sujetos TOC obtenido en este estudio indica una alteración de la atención dirigida a los estímulos de las tareas. Estudiaron también el P3, y observaron que si bien la amplitud del P3 asociado a un objetivo se encontraba reducida, la amplitud del P3 no asociado a un objetivo era mayor que en los controles, lo que podría significar un anormal uso de los recursos cognitivos durante el procesamiento contextual de los estímulos (331).

Varios estudios han encontrado una amplitud disminuida de la P3 asociada a objetivos en pacientes TOC utilizando tareas basadas en el paradigma de oddball en el que se presentan dos estímulos auditivos, uno frecuente y otro más excepcional, debiendo el sujeto discriminar cuando aparezca éste último (367;368). Algunos estudios incluso han encontrado cierta relación entre la reducción de la amplitud de la onda P3 y la reducción del volumen de materia gris en el lóbulo frontal (369;370). El grupo de Mavrogiougou y cols encontraron ondas P3b más grandes en pacientes TOC (355), mientras que para Johannes y cols fueron normales (357) y para Sanz y cols fueron más pequeñas (362). Okasha y cols encontraron que los pacientes TOC tenían una P2 mayor pero una N2 más pequeña en comparación a los controles, con una asociación entre la disminución de la N2 y la severidad de los síntomas (361).

Utilizando un paradigma de oddball verbal complejo, Morault y cols estudiaron a 13 pacientes TOC sin medicar y obtuvieron mayores latencias de N1 y P2, amplitudes reducidas de N2 y, al igual que Okasha y cols, latencias de N2 y P3 más cortas en comparación con los controles (359).

Un estudio inicial de la N2 (349) encontró una reducción de la amplitud significativa y una latencia más corta durante el procesamiento visual de la información en los pacientes TOC. Este hecho se produjo en aquellos estímulos visuales que requirieron procesamiento cognitivo pero no en los menos exigentes. Un estudio posterior demostró que la alteración del componente N2 en los TOC se correlacionó con el aumento de la complejidad de los procesamiento cognitivos (371).

Varios estudios han descrito que los pacientes con TOC presentan dificultades tanto en el aprendizaje explícito como en el incidental (372;373). Kim

y cols utilizaron los potenciales relacionados con eventos para estudiar el aprendizaje incidental utilizando el efecto de repetición de palabras (346;347), en el que se observa un incremento positivo del registro eléctrico entre 200 y 500 milisegundos después de una palabra repetida, en relación con la presentación inicial de esta palabra. Se cree que este incremento refleja el proceso de aprendizaje incidental. En comparación con los controles, los pacientes TOC no mostraron esta positividad sino unos tiempos de respuesta alargados a las palabras repetidas sugiriendo una reducción en el aprendizaje incidental.

La medición de la inhibición de la respuesta en los pacientes con TOC ha sido objetivo de diversos estudios al considerarse que los pensamientos intrusivos y los comportamientos repetitivos podrían representar un fallo en la inhibición de respuestas irrelevantes. Utilizando una tarea Go/no Go, Kim y cols estudiaron los correlatos electrofisiológicos de la inhibición de respuesta comportamental en pacientes con TOC centrándose en los componentes N2 y P3 (374). Tanto los controles como los pacientes mostraron una mayor amplitud de N2 y P3, predominantemente frontal, en el estado No-Go en comparación con el estado Go. Sin embargo, los pacientes TOC mostraron una amplitud reducida de N2 en los estímulos Go y No-Go en los electrodos frontocentrales en comparación con los controles. Además, la amplitud N2 No-Go tenía una distribución más posterior en los TOC que en los controles, y las amplitudes y latencias de N2 a los estímulos No-Go en las localizaciones centrales se correlacionaron negativamente con las puntuaciones en la Y-BOCS de las obsesiones. Estos hallazgos sugieren una disfunción en las regiones frontales que median la respuesta inhibitoria en TOC, aportando mayor evidencia de la participación de la inhibición de la respuesta en la fisiopatología del TOC.

Dado que los pacientes con TOC se muestran anormalmente ansiosos ante la posibilidad de cometer un error o de fallar en evitar un acontecimiento adverso, el estudio de la negatividad relacionada con el error ha sido objetivo de varios trabajos (375-377). La negatividad relacionada con el error tiene una distribución frontocentral con unos picos 60-110 ms posteriores a una respuesta errónea o dudosamente correcta. Existe un consenso respecto al origen de la negatividad relacionada con el error, que se sitúa en la corteza cingulada anterior (378) en la que se producirían mecanismos cognitivos registrados con estudios de

neuroimagen durante el procesamiento de errores (379). Gehring y cols observaron que los pacientes TOC presentaban un aumento de la amplitud de la negatividad relacionada con el error, que se asociaba con la severidad de la sintomatología (380). Johanes y cols también observaron mayores amplitudes de la negatividad relacionada con el error en los pacientes TOC al utilizar una tarea de discriminación visual (357). No obstante, también hay trabajos que apuntan en la dirección contraria y afirman que los sujetos con altos datos de obsesividad (aunque no diagnosticados de TOC) presentan deflexiones de la negatividad relacionada con el error (376) o que no encuentran diferencias entre los TOC y los controles (377).

1.3.3.4 Magnetoencefalografía

1.3.3.4.1 Biomagnetismo.

Es el estudio de los campos magnéticos generados por los sistemas biológicos, como en las corrientes neuronales o en las fibras musculares. Las leyes que rigen el biomagnetismo son las mismas que se describen en los circuitos eléctricos de un conductor lineal, siendo especialmente importante para nuestro estudio las siguientes:

- la orientación del campo magnético es perpendicular respecto a la dirección del flujo eléctrico.
- se genera un campo con dos polos magnéticos.
- la magnitud del campo es proporcional a la intensidad de la corriente que lo produce, y será entre 50 y 500 fT en el caso de las señales magnéticas de origen cerebral.
- la magnitud del campo es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia del generador (381).

Igualmente importante es recordar las llamadas ecuaciones de Maxwell:

- El flujo neto que atraviesa una superficie cerrada en un campo eléctrico es igual a la suma algebraica de las cargas eléctricas encerradas en su interior dividida entre la constante absoluta del medio en que se encuentran las cargas.

- No existen polos magnéticos aislados; las líneas de fuerza del campo magnético no convergen ni divergen desde ningún punto.
- Todo campo magnético que varía en el tiempo produce un campo eléctrico.
- Todo campo eléctrico que varía en el tiempo produce un campo magnético.

El registro de los campos magnéticos cerebrales es posible gracias a que los materiales que rodean nuestro SNC no producen distorsiones de la señal. Los campos magnéticos pueden atravesar estas estructuras sin sufrir alteraciones debido a que las sustancias no magnéticas presentan una permeabilidad similar a la del aire, cuyo valor es de uno. Tenemos aquí una primera característica que diferencia a la magnetoencefalografía de otras técnicas neurofisiológicas, ya que los registros de campo eléctrico (EEG, EMG) pueden verse alterados por la no homogeneidad de la resistencia eléctrica de los distintos tejidos que han de atravesar. Esto hace que la MEG sea muy superior a la EEG para localizar con precisión los dipolos o lugares activados en el cerebro.

Además, los campos magnéticos salen de la cabeza y alcanzan distancias de varios centímetros antes de volver a entrar, lo que les permite ser registrados sin necesidad de aplicar ninguna sustancia conductora al cuero cabelludo del sujeto. El sensor encargado de registrar los campos magnéticos ha de ser muy sensible, pues estos son muy débiles, oscilando entre 50 y 500 fT (femtoTesla, fT, equivalente a 10⁻¹⁵ Tesla).

En los tejidos biológicos, podemos determinar con precisión el origen de la señal, teniendo en cuenta que los campos magnéticos generados permiten configurar, por los extremos del campo, un dipolo equivalente de corriente definido por tres parámetros espaciales, uno de intensidad y otro de dirección obtenido según la regla de Ampère (o de la mano derecha). Esta cualidad nos permite identificar fuentes más alejadas ya que su señal no habrá sufrido distorsiones. Así pues, si se conocen la fuente primaria y la conductividad se puede calcular el campo magnético resultante mediante las ecuaciones de Maxwell.

Bases neurofisiológicas del biomagnetismo neuronal

En las células existe un intercambio de iones a través de sus membranas, que produce gradientes eléctricos que llevan asociados campos magnéticos. En el

caso de las neuronas, cuya función es realizada a través de la conducción de un impulso eléctrico, la posibilidad de utilizar el registro de campos magnéticos tiene una mayor trascendencia.

En una neurona en reposo existe una separación de carga de modo que el exterior se encuentra cargado positivamente con respecto al interior. La corriente iónica transmembrana asociada al cambio de conductancia produce corrientes extra e intracelulares. Si tomamos una neurona aislada en un medio conductor pasivo (un dieléctrico, material que no conduce la electricidad, por lo que actúa como aislante eléctrico), la corriente más importante en la generación del campo magnético es la intracelular, al presentar una considerable reducción de su densidad de corriente axial en los límites de la membrana. Las corrientes extracelulares presentan una intensidad de corriente en la parte exterior de la membrana relativamente baja por presentar una simetría radial, por lo que escasamente participan en la generación de campo. Sin embargo, nuestro estudio se realiza no de una neurona aislada, sino de todo un entramado neuronal, por lo que es muy difícil saber cómo contribuyen las corrientes extracelulares a la generación de campos magnéticos registrados en el exterior del *scalp* cuando estas neuronas se encuentran incluidas en el red neuronal.

Las corrientes extracelulares se extienden de forma radial a un número indeterminado de regiones y esto disminuye considerablemente su densidad de corriente. Las corrientes intracelulares por su parte mantienen constante su densidad, por lo que podemos considerarlas a éstas como los generadores del campo magnético a estudiar.

La corriente se dirigirá siempre hacia el área de menor resistencia eléctrica. En las neuronas, irá del soma a la dendrita en el caso de las corrientes intracelulares, y de la de la dendrita al soma en el caso de las extracelulares, completando de este modo las líneas de flujo. Por otro lado, si la corriente intracelular se asocia con un impulso excitatorio, el campo magnético registrado será mayor que si se asocia a una sinapsis inhibitoria (382).

Aunque también existen corrientes transmembrana, resultantes de los desplazamientos iónicos, éstas contribuyen escasamente a la generación de campos magnéticos debido a su baja intensidad y a su simetría radial alrededor de los conductos neuronales (383)

Mientras la electroencefalografía estudia la captación de las corrientes de volumen (corrientes transmembrana y extracelulares) y, en menor medida, en los potenciales de acción (corrientes intracelulares), la magnetoencefalografía ignora aquéllas y se centra principalmente en las corrientes intracelulares (384).

Morfología y orientación neuronal

Los campos magnéticos que queremos estudiar están condicionados por la morfología neuronal y por su orientación con respecto a la superficie.

Respecto a la morfología neuronal, podemos resumir las neuronas en dos tipos fundamentales (385): de campo cerrado y de campo abierto. Las del primer grupo son aquellas que producen variaciones del campo en su proximidad produciéndose como resultado una cancelación del mismo. Como ejemplos de este grupo tenemos las neuronas estrelladas o las células gliales. Las del segundo grupo, las células de campo abierto, permiten, dada la distribución lineal del axón, identificar un campo magnético según un modelo dipolar. Como máximo exponente de este grupo tenemos las células piramidales, que constituyen el 70% de la corteza cerebral (386).

Esta clasificación no es en absoluto literal, la realidad es mucho más compleja, observándose una combinación de ambos modelos: soma con simetría radial y axón con simetría axial. El campo magnético resultante está determinado por la mayor magnitud de la simetría axial de las dendritas.

El número mínimo de neuronas que han de intervenir para que un campo magnético sea detectado en el exterior del *scalp* es de unas 10.000. Éstas presentarán una orientación muy variable, máxime si tenemos en cuenta las circunvoluciones: si bien la orientación neuronal en la corteza es perpendicular a la superficie, en el *gyri*, con sus correspondientes surcos, las neuronas (que consideraremos dipolos) presentarán orientaciones dipolares con diversas angulaciones respecto al *scalp*. Si las neuronas se localizan en la superficie de la circunvolución, sus campos magnéticos serán paralelos a la superficie del *scalp* y, por tanto, no serían captados por un sensor situado perpendicularmente a la superficie. No obstante, la gran mayoría de las neuronas se encuentran en los surcos (proporción 8:1) y generan campos que podrán ser captados en el exterior.

Además, los sistemas actuales de captación han incrementado el número de sensores y han modificando la angulación de éstos respecto a la superficie para aumentar su capacidad de detectar dipolos con distintas orientaciones (387).

1.3.3.4.2 Descripción del instrumento.

Superconductores

La débil magnitud de los campos magnéticos cerebrales es la principal dificultad de la magnetoencefalografía. De hecho, hasta que no se desarrollaron los sensores SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*) no fue posible registrarlos. Los SQUID se basan en los materiales superconductores, que se caracterizan porque a temperaturas próximas al cero absoluto ($4,2\text{ }^{\circ}\text{K}$ / $-269\text{ }^{\circ}\text{C}$), se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente. Para alcanzar estas temperaturas, los superconductores han de estar bañados continuamente en helio líquido con lo que conseguimos mantenerlos a $-269\text{ }^{\circ}\text{C}$, si bien este proceso encarece tremendamente el mantenimiento del sistema.

Superconductividad

Se denomina superconductividad a la capacidad intrínseca que poseen ciertos materiales para conducir corriente eléctrica con resistencia y pérdida de energía cercanas a cero en determinadas condiciones. La superconductividad es una fase de ciertos materiales que se da normalmente a bajas temperaturas. No obstante no es suficiente con enfriar, también es necesario no exceder una corriente crítica ni un campo magnético crítico para mantener el estado superconductor.

La resistividad eléctrica (grado de dificultad que encuentran los electrones en sus desplazamientos) de un conductor metálico disminuye gradualmente a medida que la temperatura se reduce. Sin embargo, en los conductores ordinarios, como el cobre y la plata, las impurezas y otros defectos producen un valor límite. Incluso cerca de cero absoluto una muestra de cobre muestra una resistencia no nula. La resistencia de un superconductor, en cambio, desciende bruscamente a cero cuando el material se enfría por debajo de su temperatura crítica. Una corriente eléctrica que fluye en una espiral de cable superconductor puede persistir indefinidamente sin fuente de alimentación.

Comportamiento magnético

Aunque la propiedad más sobresaliente de los superconductores es la ausencia de resistencia, lo cierto es que no podemos decir que se trate de un material de conductividad infinita, ya que este tipo de material por sí sólo no tiene sentido termodinámico. En realidad un material superconductor de tipo I es perfectamente diamagnético. Esto hace que no permita que penetre el campo, lo que se conoce como efecto Meissner.

El campo magnético distingue dos tipos de superconductores: los de tipo I, que no permiten en absoluto que penetre un campo magnético externo (lo cual conlleva un esfuerzo energético alto, e implica la ruptura brusca del estado superconductor si se supera la temperatura crítica), y los de tipo II, que son superconductores imperfectos, en el sentido en que el campo realmente penetra a través de pequeñas canalizaciones denominadas vórtices de Abrikosov, o fluxones. Cuando a un superconductor de tipo II le aplicamos un campo magnético externo débil lo repele perfectamente. Si lo aumentamos, el sistema se vuelve inestable y prefiere introducir vórtices para disminuir su energía. Éstos van aumentando en número colocándose en redes de vórtices que pueden ser observados mediante técnicas adecuadas. Cuando el campo es suficientemente alto, el número de defectos es tan alto que el material deja de ser superconductor. Éste es el campo crítico que hace que un material deje de ser superconductor y que depende de la temperatura.

Los SQUID se componen de dos piezas de material superconductor separadas por un material aislante, lo cual supone una barrera al paso de la corriente, haciendo que todo el anillo se comporte como si fuera resistivo. Al circular una corriente en un anillo donde existe una de estas interrupciones, todo él se comportará como superconductor, siempre que la corriente sea suficientemente pequeña, denominándose este umbral corriente crítica. La corriente de electrones realiza un 'túnel' a través del segmento resistivo

manteniendo el paso de los pares de Cooper y permitiendo la circulación de la corriente en todo el anillo. Si se supera dicha corriente crítica se producirán interrupciones y el anillo no podrá comportarse como superconductor.

Fuentes de ruido

Una dificultad muy importante a la hora de recoger las débiles señales cerebrales son las fuentes de ruido que puedan alterar el registro. Su origen estará en el propio organismo o en el medio que rodea al laboratorio. Aunque los campos constantes pueden ser neutralizados fácilmente, los campos variables producidos por otros dispositivos (tan dispares como vehículos, ascensores, tormentas magnéticas solares, ordenadores o instrumentos de laboratorio) pueden anular la señal en el momento de su registro. Para reducir estas fuentes de ruido disponemos varias alternativas.

El primer paso para reducir la contaminación magnética ambiental es realizar los registros en salas 'aisladas' o 'blindadas'. Éstas están construidas con materiales de alta permeabilidad magnética (80.000 frente a la del aire que es igual a 1), y suelen estar construidas con capas de μ -metal (aleación de níquel y hierro) intercalado con láminas de aluminio. Otra posibilidad son los sistemas gradiométricos, consistentes en unos anillos captadores enrollados en direcciones contrarias de forma que restan el campo magnético exógeno. Se utilizan dos elementos captadores, situando uno de ellos muy cerca de la fuente que se va a estudiar (el campo cerebral) y otro más alejado., de modo que ambos sensores harán un registro que será el resultado de la suma del campo magnético de interés y del ruido. La señal de interés registrada por el sensor más cercano a la fuente será mucho más intensa que la registrada por el sensor más alejado, por lo que la diferencia de lecturas de ambos registros permitirá cancelar el ruido exógeno. Estos sensores funcionan a temperatura superconductora (4,2 °K) por lo que es necesario que el conjunto de gradiómetros se encuentren sumergidos en Helio líquido.

Obtención de señales neuromagnéticas

Un primer paso en el registro de la señal magnética cerebral es conocer previamente la ubicación espacial de la cabeza del paciente. Para ello se marcan una serie de puntos sobre los tres ejes del espacio que sirven de referencia para poder situarlos posteriormente sobre imágenes estructurales de TAC o RM. Dichas referencias se establecen usando un sistema de bobinas (*coils*) situadas en regiones diferenciadas de la cabeza (nasion y antetrago de ambos lados) que, mediante un programa (HPI, *Head Position Indicator*) y un puntero que registra la señal electromagnética de la bobina, la sitúa espacialmente y permite obtener una referencia permanente de la posición de la cabeza.

A continuación colocamos al paciente, sentado o en decúbito, con la cabeza parcialmente cubierta por el casco captador, sin que éste llegue a entrar en contacto con el cuero cabelludo del paciente del paciente.

La señal generada en un punto del cerebro es detectada por los gradiómetros distribuidos por el casco, existiendo una distancia media de alrededor de 40 mm entre ellos. Los equipos actuales suelen tener 128 puntos de registro o sensores de MEG, si bien hay equipos que alcanzan los 300. Éste es el límite máximo posible en la actualidad, debido al espacio físico mínimo que ocupan los sensores SQUID, bastante más voluminosos que un electrodo de EEG. La señal magnética captada por los gradiómetros será transformada en impulsos eléctricos mediante el anillo superconductor del SQUID. Estos impulsos, que recordemos son muy débiles, son procesados (digitalizados, amplificados y filtrados) para realizar posteriormente su análisis. Por último representaremos sobre una imagen ideal (fantoma) o sobre una imagen real del sujeto las activaciones recogidas en el registro.

Modelos de interpretación de la señal

Tras la activación eléctrica de una región cerebral se produce, como consecuencia, un campo magnético cuyo comportamiento puede aproximarse al de un dipolo. Una neurona situada a 4 cm de la superficie craneal genera un campo magnético de 0,002 fT, magnitud excesivamente débil para ser detectado en el exterior con los medios actuales (388). Se cree que es necesaria la activación

simultánea de al menos unas 10^4 neuronas para que se genere un dipolo detectable en el exterior.

Una vez identificado el dipolo podemos situar en el espacio el lugar preciso de activación con su intensidad y su dirección. Para ello empleamos una serie de algoritmos que permiten la modelización matemática del lugar más probable para un dipolo. Suponer que la cabeza es una esfera (*modelo esférico*), puede ser válido en el caso de las áreas parietales u occipitales, que se adaptan a esta forma, pero no lo es tanto en el caso de las señales producidas en áreas frontales o temporales. Es por esto que se han propuesto varios modelos como el laplaciano (389;390), o se han utilizado métodos como el de la mínima norma impuesta (*minimunnorm estimates*) de Hämäläinen y cols (391) basado en un algoritmo estadístico que utiliza el criterio de la distribución más probable, siendo su principal ventaja que permite la identificación de la activación con un solo dipolo. Otro modelo posible es el de la forma real de la cabeza (*headshape realistic model*), que se basa en la definición de múltiples triángulos (como mínimo 3.000) a los que se asigna un valor de corriente equivalente.

Es en este punto donde encontramos una primera dificultad en el uso de la MEG: si bien la resolución temporal es inmejorable y cuenta con una excelente resolución espacial, ésta se debilita al analizar procesos complejos. Cuando estudiamos procesos básicos (como los puramente perceptivos) podemos suponer que en cada momento habrá sólo una o dos zonas principalmente activadas por la presencia del estímulo. Sin embargo, al analizar procesos complejos, como procesos cognitivos, que ocurren pasados los 100 o 200 milisegundos y en los que suelen participar diversas áreas cerebrales a la vez, la resolución espacial se debilita. La activación conjunta de las distintas regiones cerebrales implicadas en el proceso puede originar un sólo componente, por lo que buscar un sólo dipolo para un componente se convierte en una tarea ardua, pues probablemente las regiones activas estén alrededor de ese único dipolo (teórico, ficticio) que nos ha proporcionado el algoritmo. Para solucionar este problema necesitamos saber exactamente el número real de dipolos o regiones activas en un momento dado, y esto es una cuestión aún no resuelta pues un mismo mapa se puede explicar con uno, dos, o incluso con cientos de dipolos, ya que las soluciones de los algoritmos para calcular dipolos pueden ser infinitas.

Ventajas e inconvenientes de la MEG en comparación con otras técnicas de registro de la actividad neuronal

En los estudios funcionales podemos encontrar dos tipos de tecnologías:

- las que utilizan fuentes electromagnéticas para recoger la señal.
- las que utilizan la radiación procedente de la transformación de partículas o radionúclidos.

Respecto a estas últimas, las que utilizan la radiación, son especialmente interesantes dos, el SPECT y el PET. Una primera limitación de estas técnicas es la imposibilidad de repetir los estudios cuantas veces se quiera, por el efecto de límite de dosis radiactiva total. Una segunda limitación es la necesidad de usar compuestos radioactivos o energéticamente excitados (TC 99, Xe 133), lo que circunscribe el uso de dicho material al período de semidesintegración, que por cuestiones de seguridad es corto. Independientemente, tanto el SPECT como el PET ofrecen una baja resolución espacial y temporal. Aunque los parámetros son algo mejores en el PET, éste tiene una desventaja adicional que es el elevado coste de adquisición y mantenimiento del equipo: necesita un ciclotrón y se ha de marcar el compuesto cada vez que se efectúa un estudio. Con todo, la resolución espacial del PET es del orden de 0,4 a 1 cm³ y la temporal es de varios segundos, por lo que podemos concluir que se trata de una técnica cara, que requiere inyectar radiofármaco iv. al paciente, con una vida media muy corta y la necesidad de producirlo en ese momento, y una relativamente escasa resolución espacial y temporal.

Respecto a las técnicas funcionales que emplean el electromagnetismo como fuente de señal encontramos:

- 1) Las que utilizan fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen:
 - a) Resonancia magnética funcional (RMf).
 - b) Espectroscopía por resonancia magnética (ERM).
- 2) Las que registran las señales electromagnéticas generadas por el propio cerebro:
 - a) Electroencefalografía (EEG)
 - b) Magnetoencefalografía (MEG).

Una primera ventaja de todas estas técnicas es que no utilizan radiación ionizante y por lo tanto no sufren efecto acumulativo, lo que permite repetir tantas veces como sea necesario el estudio.

La ERM puede medir volúmenes de hasta 10 cm³, y su resolución temporal es de decenas de segundos, siendo mayor cuanto más volumen se mida. Esta técnica está aún en desarrollo y no ofrece la resolución temporoespacial de otras técnicas, siendo una aplicación muy interesante la de medir la composición del tejido cerebral sin necesidad de intervenciones cruentas.

La RMf tiene una resolución espacial muy alta, en torno a 0,1 a 0,3 cm y una resolución temporal rápida aunque alejada del estudio en tiempo real. Se trata de una herramienta muy útil para el estudio funcional cerebral, con una muy aceptable inocuidad (aunque no se recomienda en el embarazo), cómoda para el paciente y rápida, pero con la limitación, al igual que las técnicas anteriores, de que no mide directamente la activación neuronal, sino los cambios vasculares y metabólicos que generan éstos. Además, no permite obtener datos basales de actividad, sólo evaluar los cambios entre dos condiciones diferentes.

El que una técnica emplee métodos indirectos para el estudio funcional, tales como los cambios de flujo y metabólicos, conlleva dos inconvenientes importantes:

1. La existencia de un retraso entre activación neuronal y cambios metabólicos/flujo suficientemente intensos para ser medidos, por lo que existe un 'vacío' temporal que no podemos explicar.
2. La autorregulación cerebral es un fenómeno complejo que escapa a nuestro total control por lo que en ciertas enfermedades puede estar alterada, produciéndose errores en las mediciones.

Por otra parte, la EEG y MEG, tienen la ventaja de que son absolutamente inocuas ya que no exponen al paciente a ninguna energía externa, sino que registran la emisión del cerebro. Su resolución temporal supera a todas las técnicas anteriores, siendo en el caso de la MEG inferior al milisegundo. Además, miden la actividad neuronal directamente, y no a través de fenómenos secundarios como el flujo o metabolismo.

La EEG, en comparación con la MEG, presenta peor resolución espacial y temporal, ya que la corriente eléctrica ha de atravesar estructuras anatómicas que

actúan como resistencias alterando la señal, a lo que hay que añadir que la corriente a la cual se conectan los aparatos o los fenómenos de inducción electromagnética de cables mal aislados pueden producir artefactos que pasen desapercibidos. Estos fallos intentan subsanarse mediante filtros y fórmulas matemáticas con los que se pretende mejorar la señal, aunque éstos a su vez pueden provocar falsas promediaciones, inducidas muchas veces por artefactos difíciles de interpretar y eliminar.

Si repasamos las características de la MEG en comparación con el resto de técnicas nos encontramos que:

- Permite medir la actividad cerebral directamente (no a través de fenómenos indirectos como el metabolismo o el flujo sanguíneo).

- Los campos magnéticos no sufren pérdidas al pasar a través de las estructuras intra y extracerebrales.

- La detección de actividad se realiza directamente, sin precisar electrodos de registro y de referencia.

- Presenta una excelente resolución temporal (menos de 1 ms), lo que nos permite estudiar separadamente las distintas secuencias de una actividad.

- Presenta una resolución espacial mejor que la del EEG, (1 mm Vs 20 mm)

- Una invasividad mínima y se puede realizar cuantas veces sea necesario.

- Permite analizar la actividad eléctrica del conjunto del cerebro sin requerir el empleo de un sistema referencial.

- Permite el registro simultáneo de la actividad cerebral en toda la superficie craneal.

- Durante el registro el paciente puede hacer tareas o recibir estímulos sensoriales, lo que permite estudiar actividad espontánea, evocada o relacionado con eventos.

1.3.3.4.3 Resultados de estudios previos en TOC.

Spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with obsessive-compulsive disorder (392)

Investigaron el patrón de actividad espontánea, rápida (12.5–30 Hz) y lenta (2–6 Hz), mediante MEG de pacientes con TOC en comparación con controles sanos.

Actividad espontánea rápida

Los pacientes mostraron un aumento significativo de la actividad espontánea rápida en el hemisferio izquierdo, especialmente en la región de circunvolución temporal superior izquierda. Sin embargo, en los controles no se objetivó ningún dipolo de concentración de actividad rápida MEG en dicho hemisferio (392).

Los valores máximos y totales de la actividad no se pudieron correlacionar con la puntuación obtenida en la Y-BOCS. La actividad rápida también se encontraba aumentada de forma significativa en el hemisferio izquierdo respecto al derecho. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la frecuencia rápida total ni máxima entre los hemisferios derechos de pacientes ni de controles.

Actividad espontánea lenta.

La actividad espontánea en la frecuencia lenta registrada por MEG en los hemisferios derechos no mostró diferencia entre pacientes y controles. Además, tanto en los pacientes como en los controles, la actividad medida por MEG mostró una distribución amplia, no pudiéndose registrar focos de actividad máxima al aplicar un análisis de densidad de dipolos, lo cual concordaba con los resultados previos obtenidos en controles sanos (393;394). Tampoco hubo diferencias en la actividad lenta de los hemisferios izquierdos de pacientes y controles, si bien en el *cortex* prefrontal dorsolateral izquierdo de los pacientes la actividad lenta se hallaba aumentada mientras que en los controles no y la actividad lenta se distribuía homogéneamente en dicho hemisferio.

Limbic paroxysmal magnetoencephalographic activity in 12 obsessive-compulsive disorder patients: a new diagnostic finding. (395)

Estudiaron a 12 pacientes diagnosticados de TOC mediante MEG y EEG y compararon los resultados con los de 12 controles. Los pacientes eran 6 hombres y 6 mujeres, entre 18 y 65 años, diagnosticados de TOC y con una Y-BOCS > 7.

Los resultados de los EEG tanto de los pacientes como de los controles fueron normales. Así mismo, los resultados de la MEG en los controles se interpretaron como normales.

Sin embargo, en los pacientes con TOC detectaron dos tipos de anomalías. Espigas monofásicas o bifásicas de baja amplitud (<1 pico Tesla) de 10 a 70 ms, fueron observadas en 11 de los 12 pacientes. Aparecían en forma de pequeñas ráfagas de 3 a 6 espigas, y duraban en torno a 1 segundo, asemejándose a la actividad paroxística rítmica de 9 a 10 Hz. Así mismo se observaron en todos los pacientes espigas aisladas mono o bifásicas (10-70ms) y *sharp waves* (ondas afiladas) que se asemejaban a las espigas epilépticas.

Se observó además, que la incidencia de ambos fenómenos se relacionaba con la severidad del TOC. Mediante la correlación de Spearman estudiaron los dipolos por minuto y la puntuación de la YBOCS y vieron que era positiva ($r=0,882$, con una $p=0,001$).

La distribución anatómica de la actividad paroxística rítmica magnetoencefalográfica incluyó diversas regiones cerebrales, la mayoría de las cuales están incluidas en el sistema límbico: *cortex* cingulado (12/12), ínsula (10/12), hipocampo (9/12), giro temporal superior y el giro angular y supramarginal (9/12), giro precentral y poscentral (8/12), corteza orbitofrontal (5/12) y los lóbulos parietales. Los pacientes con mayor severidad del TOC presentaron afectación de las siguientes regiones: corteza orbitofrontal (medial), *cortex* cingulado (regiones anterior bilateral y posterior), giro temporal superior derecho y el giro angular y supramarginal, hipocampo (bilateral) y la región insular.

Las conclusiones de este artículo fueron:

-Importancia de la MEG frente al EEG, ya que pese a que los resultados mediante el EEG fueron normales, mediante la MEG detectaron la actividad rítmica paroxística

frontotemporal. El registro de esta actividad podría tener un futuro valor diagnóstico.

-La actividad rítmica paroxística frontotemporal límbica podría actuar como “ruido”, dificultando la normal transmisión de información de la red corticoestriatal que une la corteza orbitofrontal y el *cortex* cingular con las estructuras de los ganglios basales, tales como el núcleo caudado.

Paroxysmal MEG activity in obsessive compulsive patients without SSRIs therapy
(396)

En este artículo del mismo grupo de trabajo analizan si el origen de la actividad rítmica paroxística frontotemporal registrada mediante MEG es un efecto secundario del tratamiento farmacológico con ISRS, un efecto fisiológico detectado con la MEG o una expresión de una disfunción en la red corticoestriatal. Para aclarar el origen de este hallazgo presentaron dos casos de pacientes diagnosticados de TOC que nunca habían recibido tratamiento con ISRS en los que se objetivó la presencia de esta actividad rítmica paroxística frontotemporal. La posibilidad de que fuera un efecto fisiológico queda descartada al no haberse descrito previamente en la literatura y al no haberse registrado en el grupo de los controles del artículo anterior.

Increased MEG activation in OCD reflects a compensatory mechanism specific to the phase of a visual working memory task (397)

Partiendo de la existencia en el TOC de la ya referida hiperactividad cortical en las redes fronto-estriatales, talámicas y del cíngulo anterior al ser expuestas a diferentes tareas cognitivas, este equipo de investigación intentó aclarar el significado de este aumento de la activación en los pacientes TOC. Barajaban dos hipótesis: o se trataba de desinhibición cortical y un sobre-procesamiento no selectivo de los estímulos (tanto relevantes como no relevantes), o por el contrario, de un mecanismo compensatorio de aumento de control inhibitorio.

Expusieron a los participantes a una tarea memoria operativa (*working memory*), denominada *visual-spatial delayed matching-to-sample task* (DMST), destinada al estudio de las redes neurales frontales en el control de la inhibición, en el que se han implicado las regiones dorsolateral y orbitofrontal (398-400). La DMST consta de tres fases. En la primera se expone al individuo un estímulo visual, una matriz de cuadros blancos y negros (fase de codificación). En la segunda se produce un retardo de varios segundos en el que la información ha de ser retenida activamente (fase de retención). Finalmente se muestran al sujeto uno o más estímulos similares al inicial (fase de recuperación), quien deberá indicar si alguno de los estímulos presentados es igual al estímulo inicial presionando un botón.

Proponían que en caso de que se tratase de una desinhibición cortical, el patrón espaciotemporal de activación cortical sería menos específico de la tarea, por lo que se observaría un aumento de la activación cortical en todas las fases de la DMST y un peor rendimiento en la tarea. Por el contrario, si se tratase de un mecanismo compensatorio de aumento de control inhibitorio, el patrón espaciotemporal de activación cortical y el rendimiento en la tarea serían similares a la de los controles, observándose un aumento de la activación más destacado en la fase de recuperación.

Para estudiar la actividad cerebral utilizaron MEG que permitía, por su alta resolución temporal, diferenciar las tres fases del DMST, y localizaron la señal mediante el empleo de la mínima norma impuesta para estudiar las zonas que otros estudios con tareas de memoria operativa visuoespacial habían indicado de interés: región occipital ventrolateral, prefrontal dorsolateral, surco frontal superior, surco temporal superior, parietal inferior/posterior y la región insular anterior (400-408).

Las diferencias que esperaban encontrar no se centraban tanto en la localización de la señal sino en la magnitud de la misma: esperaban encontrar un aumento de la activación dentro de las redes cerebrales prefrontales y de las regiones cerebrales conectadas con éstas, tales como la corteza parietal y la ínsula anterior.

La muestra se componía de cuatro pacientes con TOC, y otros tantos controles, todos ellos libres de cualquier comorbilidad psiquiátrica o somática así como de tratamiento. Para la muestra de controles se seleccionaron aquellos que

presentaron similares características demográficas, educacionales y en los test psicométricos a las de los pacientes TOC. Las puntuaciones de la Y-BOCS se situaban en torno a 12 para la subescala de obsesiones y 10 para la de compulsiones.

Resultados

Fase de codificación

Tanto el hemisferio derecho como el izquierdo mostraron similares patrones de activación, con una mayor intensidad de activación en el izquierdo sobre el derecho. En el periodo de 150-170 ms, en los controles se observó una intensa activación en los surcos occipitales lateral y anterior y en el surco temporoccipital, mientras que los pacientes presentaron adicionalmente activación en la región anterior de la ínsula, en el surco temporal superior, y en el surco intraparietal, así como en las áreas de Brodman 6, 8 y 9. En el periodo 330-450 ms, se observó una amplia activación tanto en TOC como en controles, incluyendo las regiones parietal posterior, parietal inferior, surco occipitotemporal, las confluencias de las áreas 6/8/9 sobre el hemisferio izquierdo y el área anterior de la ínsula.

Fase de retención

Los patrones de activación mostraron una mayor variabilidad entre los sujetos participantes que en la fase anterior. La intensidad de la activación en esta fase fue menor en los pacientes TOC que en los controles, especialmente en la región cortical lateral.

Fase de recuperación

Tanto en los pacientes como en los controles se observó una activación en la corteza occipital izquierda, en la región parietal derecha, en la ínsula y en la corteza prefrontal. La activación cortical fue mayor en los TOC en la región anterior de la ínsula y en el surco temporal superior derecho, y menor en la región parietal izquierda.

Si bien trabajos anteriores habían señalado la existencia de un aumento de la activación en la región cerebral anterior (307;320;409;410) y una disminución de la misma en la región parietal (348;411), éste es el primer estudio que relaciona

específicamente la mayor activación con la fase de recuperación. Además observaron que si bien la magnitud de la activación registrada por MEG varió entre los grupos, tanto los pacientes como los controles obtuvieron elevadas puntuaciones en la realización de la tarea (con similares proporciones de aciertos y errores), aunque los TOC presentaron unos tiempos de reacción más lentos tal y como ya habían señalado estudios previos (412-415)

Tomados en conjunto estos datos apoyan la hipótesis de la existencia de un mecanismo de compensación de aumento de control inhibitorio. Este mecanismo vendría a compensar el alto nivel de distraibilidad de los TOC y permitir, desde un nivel neuronal, una monitorización y verificación de respuestas más preciso. Por el contrario, originaría uno de los elementos nucleares del trastorno, causante de intenso malestar y limitaciones, la duda patológica.

1.4 Complejidad cerebral.

Nuestro cerebro ha de ser concebido como un órgano capaz de integrar la información procedente de distintas fuentes. Ante un determinado estímulo recibimos numerosos datos que son integrados entre sí y con la información previa de la que disponíamos. Para realizar su función el sistema nervioso ha llevado a cabo un proceso de segregación y especialización neuronal que determinan la actividad cerebral.

Hasta la fecha, se han empleado técnicas de análisis tradicionales (como los análisis espectrales) en el estudio de los trastornos mentales que han reportado relativos avances. Con el objetivo de mejorar nuestro conocimiento del funcionamiento cerebral en condiciones patológicas, algunos grupos de investigadores han empleado nuevas herramientas derivadas de las técnicas de análisis no lineal.

Es fundamental señalar en esta introducción que este novedoso campo tiene aspectos que mejorar como la falta de consenso sobre algunos conceptos (la complejidad cerebral por ejemplo) o la no existencia de ninguna medida estadística para estimar la complejidad de los sistemas fisiológicos (416).

1.4.1 Análisis no lineal de la actividad cerebral: introducción.

Los sistemas lineales se caracterizan porque dadas ciertas condiciones iniciales, resulta posible predecir su evolución futura. La linealidad de un sistema permite a un observador hacer aproximaciones y cálculos más sencillos de los resultados.

Una función lineal es aquella que presenta las propiedades de:

1. Aditividad: $f(x + y) = f(x) + f(y)$
2. Homogeneidad: $f(\alpha, x) = \alpha, f(x)$

Conociéndose al conjunto de estas dos reglas como *Principio de Superposición*.

El opuesto a éstos son los sistemas no lineales caracterizados porque pequeñas diferencias en las condiciones iniciales llevan a estados muy distintos (417). Los sistemas no lineales no cumplen el principio de superposición, no son iguales a la suma de sus partes, por lo que suelen ser difíciles (o imposibles) de

modelar, y sus comportamientos con respecto a una variable dada es extremadamente difícil de predecir.

Dada la compleja naturaleza de las señales fisiológicas, como las que obtenemos por EEG o MEG, la aplicación de los métodos de análisis no lineal en las señales biomédicas puede ayudar a caracterizar mejor la fisiopatología de las distintas enfermedades, e incluso, ayudar a su detección (418). Se han realizado numerosos trabajos en los que se han aplicado los métodos de análisis no lineal al estudio de señales biomédicas tan diversas como el ritmo cardiaco (419), tensión arterial (420), secuencias de ADN (421) y registros cerebrales (422).

Las señales de origen fisiológico en general presentan una naturaleza de elevada complejidad, hecho más notable en el caso de los registros de la actividad cerebral, ya que en éste, la no linealidad está presente desde el elemento constituyente más elemental, la neurona (423).

El uso de análisis no lineales de registros de la actividad cerebral, con EEG o MEG, permite describir la actividad cerebral en estados vegetativos (coma y anestesia), en reposo o durante la realización de tareas cognitivas, determinar el efecto de la estimulación sensorial, definir estados inducidos por fármacos (anestésicos) (424) y ha cobrado especial importancia en el uso de afecciones del SNC como la Enfermedad de Alzheimer (425), la depresión (426) o la Esquizofrenia (426-428), proporcionando información sobre la dinámica cerebral basal o secundaria a la influencia de trastornos de diverso origen.

La información acumulada nos permite rechazar tanto la concepción del cerebro completamente estocástico como determinista. Sabemos que sus numerosas neuronas lejos de actuar de forma independiente y aleatoria, presentan un comportamiento colectivo a la vez que sensible a los cambios en las condiciones iniciales (429).

Sistemas dinámicos no lineales

En el siguiente apartado se hará una revisión sobre los aspectos teóricos más elementales del análisis de dinámicas no lineales (430).

Sistemas dinámicos

Entendemos por sistema dinámico aquel modelo en el que dadas unas condiciones iniciales podemos conocer la evolución futura, o dicho de otro modo, el estado actual es una función particular de un estado previo. De este modo, un sistema dinámico se describe por dos aspectos: un estado y una dinámica. El estado de un sistema dinámico está determinado por los valores de todas las variables que describen el sistema en un momento determinado: el estado de un sistema descrito por m -variables puede ser representado en un punto en un espacio dimensional m (*m-dimensional space*). La dinámica del sistema son el conjunto de leyes o ecuaciones que describen cómo cambia el estado del sistema a través del tiempo. La evolución dinámica futura del sistema se corresponde con una serie consecutiva de estados (puntos) en el espacio: la línea de puntos que conecta estos puntos consecutivos en el espacio es lo que conocemos como trayectoria del sistema.

A la hora de describir los sistemas dinámicos hemos de tener presentes las siguientes características:

-Lineal o no lineal: un sistema dinámico es lineal si todas las ecuaciones que describen el sistema son lineales, de lo contrario es no lineal. En un sistema lineal pequeños cambios en las causas provocan pequeños cambios en los efectos, e igualmente, grandes cambios en las causas provocan grandes cambios en los efectos. Por el contrario, en un sistema no lineal pequeños cambios en las causas pueden provocar grandes cambios en las consecuencias y viceversa.

-Conservativos o disipativos: un sistema es conservativo si no hay pérdidas de energía (ej. El movimiento oscilatorio de un péndulo suspendido en un modelo ideal sin rozamiento), y disipativos si existe pérdida de energía (un circuito eléctrico con una resistencia).

-Determinístico o estocástico: un sistema determinístico es aquel en el que podemos conocer en todo momento el futuro resultado ya que no hay incertidumbre. Su conducta es una sucesión de valores de un conjunto de variables dinámicas que aparecen en el transcurso del tiempo y que especifican el estado del sistema en cada instante t . Si el conjunto inicial de estas variables dinámicas es el mismo cada vez, el sistema en estudio pasará siempre por la misma sucesión de valores (evolución temporal), siendo el resultado final siempre el mismo. Por otro

lado, consideramos un sistema estocástico cuando no podemos conocer el resultado esperado, sino su probabilidad, al existir cierto grado de incertidumbre. De este modo, al repetir el experimento bajo las mismas condiciones experimentales, el resultado se modifica.

El objetivo de este trabajo, el sistema nervioso central, ha de ser considerado un sistema no lineal disipativo. Si se trata de un sistema determinístico o estocástico es una cuestión que ha de ser estudiada, mediante análisis no lineales.

Atractores

Una característica fundamental de los sistemas dinámicos disipativos determinísticos es que si los observamos durante un periodo de tiempo suficientemente prolongado, la trayectoria del sistema convergerá en una región del espacio total, un subespacio. Esta región o subespacio es una figura geométrica denominado atractor del sistema ya que atrae las trayectorias desde todas las condiciones iniciales.

En un sistema lineal disipativo determinístico únicamente puede existir un tipo de atractor: un “punto simple” o “punto atractor”. Esto conlleva que una vez alcanzado este punto el sistema no se moverá a menos que sea alterado desde el exterior.

Por el contrario, los sistemas no lineales determinísticos disipativos pueden presentar un repertorio de dinámicas más variado, de modo que además del punto atractor encontramos (Figura 6):

- atractor ciclo límite: anillos cerrados, sea cual sea su forma, correspondiente a un sistema periódico.

- atractor torus: tiene una forma de “donut”, correspondiente a un sistema cuasi-periódico, en el que se superponen diferentes dinámicas periódicas de inconmensurables frecuencias.

- atractores caóticos o extraños: presentan una geometría fractal correspondiente a un caos determinístico en el sistema dinámico. El caos determinístico es una dinámica que por un lado parece determinística pero que a la vez se muestra aleatoria. De este modo, comenzando con dos puntos ligeramente separadas en el

espacio de estados, las órbitas se distancian exponencialmente con el pasar del tiempo. En ese caso, la órbita del atractor no se cierra y ella se queda describiendo una trayectoria aperiódica en una región finita del espacio de estados.

Los sistemas caóticos únicamente pueden ser predichos durante periodos de tiempo pequeños. Aunque las dinámicas estén confinadas a un atractor, en un sistema caótico nunca se repite el mismo estado.

Podemos concluir que los atractores nos dan una imagen de las dinámicas de los sistemas: cuanto más complejo es el atractor más compleja es la dinámica.

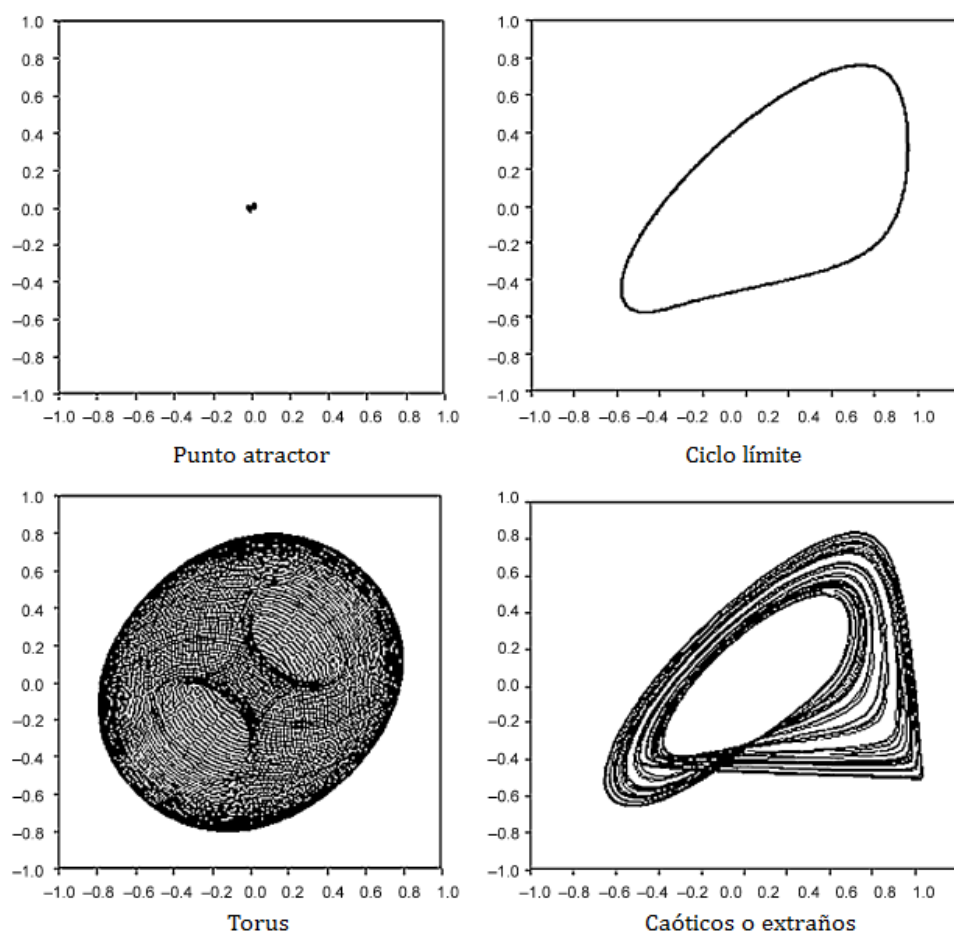


Figura 6 Atractores. Modificado de Stam (430).

Caracterización de los atractores (430)

Para describir las características de los atractores, y con ello las dinámicas correspondientes, emplearemos diferentes medidas.

La primera es la dimensión del atractor, entendida como la medida de su extensión en el espacio. Puede ser entendida como la medida de la libertad de la complejidad de las dinámicas: en el punto atractor es cero, en el ciclo límite es uno, en el atractor caótico un número entero correspondiente con el número de oscilaciones periódicas superpuestas y el atractor torus tiene una dimensión fractal (un número no entero).

La extensión es una medida estática que no proporciona información de la evolución de las trayectorias de los atractores. Para reflejar esta evolución en el tiempo, emplearemos los exponentes de Lyapunov y las medidas de entropía. Los exponentes de Lyapunov reflejan la divergencia (exponentes positivos) o la convergencia (exponentes negativos) de las trayectorias cercanas al atractor; un sistema tiene tantos exponentes de Lyapunov como direcciones en el espacio. Otro concepto, el de entropía, muy relacionado con los exponentes de Lyapunov, se define como la proporción de información perdida a lo largo del tiempo y es igual a la suma de todos los exponentes de Lyapunov positivos.

Teniendo en cuenta estos conceptos, podemos hacer mejores descripciones de las dinámicas conservativas, disipativas y del caos.

-Dinámica conservativa: es un sistema en el que no hay resistencia o pérdida de energía a lo largo del tiempo. Tiene una entropía de cero y la suma de todos los exponentes de Lyapunov es también cero. No poseen atractores.

-Dinámica disipativa: existe resistencia o pérdida de energía. La suma de todos los exponentes de Lyapunov es negativa, existiendo en este caso un atractor.

-Dinámica caótica: se caracterizan por la existencia de al menos un exponente de Lyapunov positivo o de entropía positiva. Esto refleja que pequeñas alteraciones tienen consecuencias enormes.

Características finales de los sistemas.

Además de las ya mencionadas, hay que tener en cuenta los siguientes conceptos en la caracterización de un sistema:

-Parámetros control: son aquellos que pueden influir en la dinámica del sistema y que se mantienen constantes o se asumen que no cambian mientras se lleva a cabo la observación del sistema. Han de ser diferenciadas de las variables, que sí se permite que cambien.

-Multiestabilidad: es la capacidad de un sistema de presentar más de un atractor una vez fijados los parámetros control.

Organización cerebral y Funcionalidad: bases de la complejidad

Nuestro Sistema Nervioso ha de facilitarnos la adaptación al medio mediante un ingente procesamiento de información. Para llevarlo a cabo, han de interaccionar innumerables unidades estructurales (las neuronas) que operan en un gran rango de escalas temporales y espaciales. Esto es posible gracias a la organización cerebral, caracterizado porque en su desarrollo tiene lugar dos fenómenos que mejoran el procesamiento de la información:

-*Segregación*: es la formación de grupos neuronales locales, un colectivo de células con numerosísimas conexiones que les permiten compartir entradas, salidas y respuestas. Cada grupo neuronal se conecta a su vez a un subgrupo específico de otro grupo, y directamente o indirectamente, a aferentes sensoriales específicos.

-*Integración*: es la adecuada organización de células y regiones en distintos niveles (tanto local, regional como general) para lograr un comportamiento global dirigido a un objetivo.

Los métodos de análisis no lineal asumen que las señales recogidas por EEG o MEG son producidas por procesos deterministas que reflejan asociaciones no lineales entre poblaciones neuronales (431). Es más, dado que el funcionamiento del elemento más básico, la neurona, está marcado por los fenómenos de umbral y saturación, que son no lineales, el comportamiento dinámico cerebral está presente desde su nivel más elemental.

La utilización de técnicas de análisis no lineal ha permitido comprender un poco mejor cómo funciona nuestro cerebro, siendo una de sus magnitudes, la complejidad, un elemento que está arrojando interesantes resultados.

La complejidad de los registros de EEG o MEG estiman la predictibilidad de las oscilaciones cerebrales y/o el número de osciladores independientes que

subyacen tras las señales observadas (5). Además, los parámetros de complejidad son sensibles al tiempo, hecho fundamental porque las técnicas tradicionales (análisis espectral) asumían que la actividad cerebral era constante a lo largo del tiempo (estacionaria), cuando de hecho sabemos que sólo durante pequeños periodos esto es así. La actividad cerebral es cambiante, esto es, no estacionaria: las características estadísticas básicas de su señal (media, desviación típica...) no se mantienen estables a lo largo del tiempo. Este hecho añade más valor al empleo de técnicas de análisis no lineal al estudio de la actividad cerebral, ya que podrían reflejar adecuadamente la naturaleza dinámica de la actividad cerebral, y en nuestro caso, de los trastornos mentales. Efectivamente, investigaciones previas con EEG y MEG han revelado que la actividad cerebral basal o durante la realización de tareas cognitivas, está alterada en los sujetos que padecen algún trastorno mental (44;59;427;428;431-434).

Al ser este un estudio sobre la complejidad de las dinámicas cerebrales, hemos de familiarizarnos con la descripción de los elementos de nuestro sistema, desde los más básicos a los más complejos. El primer concepto que hemos de introducir es el de foco funcional (*functional source*), entendido como la parte o partes del cerebro que contribuyen a la actividad recogida en un único sensor (430). Un foco funcional puede coincidir, o no, con una determinada estructura anatómica. El siguiente escalón sería la conectividad funcional (*functional connectivity*), la correlación que existe entre dos series temporales de actividad cerebral, o dicho de otro modo, la correlación entre dos focos funcionales (430). Finalmente definiremos la red funcional como la matriz completa de todas las correlaciones entre los focos funcionales (430).

Complejidad cerebral

La generalización del empleo de métodos no lineales en el análisis de las señales fisiológicas ha llevado a la familiarización con el concepto de complejidad, cuyo significado en el contexto de la medicina, y más concretamente en el campo de la neurofisiología, aún no ha sido consensuado.

Uno de los principales expertos, Tononi, distingue dos nociones (435):
-Complejidad como grados de aleatoriedad o de libertad dentro de un extenso sistema de elementos que interactúan entre si.

-Complejidad entendida como “complejidad neuronal”: estado intermedio entre la aleatoriedad y el orden.

Si bien el segundo concepto parece más interesante, parece que lo que habitualmente medimos con los métodos no lineales se asemeja más al primero.

Otro concepto importante es el de “complejidad dinámica”, entendido como la aleatoriedad o falta de interacciones entre los elementos de un sistema dinámico. Empleando los conceptos anteriores podríamos decir que la complejidad dinámica de una red funcional se relaciona con la falta de correlación entre sus focos funcionales. De este modo, a mayor sincronización entre los distintos focos funcionales de una red funcional, menor será la complejidad dinámica.

Para nuestro estudio, hemos de considerar cada foco funcional como un sistema dinámico, y a su vez, considerar a una red funcional como un sistema de sistemas dinámicos integrados (430). Los registros no lineales de una serie temporal nos dan información sobre la dinámica de un foco funcional, esto es, del nivel más elemental de la red funcional. Si estudiamos la complejidad dinámica, o simplemente la complejidad, de un foco funcional, estaremos estudiando la aleatoriedad o los grados de libertad de la red funcional en su nivel más elemental. Por otro lado, si estudiamos la sincronización entre las series temporales obtendremos la complejidad de la red funcional en su nivel más integral.

Así pues, para determinar la complejidad de un sistema hemos de estudiar el número de elementos del mismo y cómo interactúan entre sí. Esto nos permitirá identificar las propiedades determinísticas y estocásticas que influyen en la complejidad del sistema (432).

En primer lugar, identificaremos las variables independientes que son necesarias para predecir la evolución futura del sistema.

$$X = f(\alpha_i, \beta_j, \delta_k, \dots, \lambda_l)$$

Donde X es el resultado final del sistema, que es una función de distintas variables. La función f puede ser una función lineal o una función no lineal de las variables que constituyen el sistema.

Tomemos por ejemplo la masa muscular de un individuo. Este sistema (X), es el resultado de la interacción de diversas variables como son la carga genética (α_i), la alimentación (β_j) el ejercicio (δ_k), la influencia hormonal (γ_l)....

A continuación deberemos estudiar los elementos estocásticos:

$$X = f(\alpha_i, \beta_j, \delta_k, \dots, \lambda_l) + \xi$$

Los elementos estocásticos (ξ) reducen la predictibilidad del sistema, aumentando su complejidad. La predictibilidad de un sistema se basa en el comportamiento del sistema en el pasado así como de las condiciones iniciales del sistema. A mayor influencia de los elementos estocásticos, menor predictibilidad del sistema. Así pues, la complejidad de un sistema está determinada tanto por los elementos determinísticos como por los estocásticos que ejercen influencia en el estado del sistema.

Un tercer elemento que determina la complejidad del sistema es la función de acoplamiento (f), que relaciona las variables y los parámetros del sistema. Volviendo a nuestro ejemplo de la masa muscular, la función que determina cómo se relacionan los distintos variables y parámetros puede variar, de modo que aunque el sujeto siga teniendo la misma carga genética, siga comiendo lo mismo y haga el mismo ejercicio, su masa muscular puede verse alterada si por ejemplo, padece una enfermedad o envejece.

Concepción del cerebro como un sistema dinámico (430)

Utilizando la terminología y los conceptos anteriormente expuestos, intentaremos integrar los resultados de los estudios realizados sobre la materia con EEG y MEG para esbozar un esquema sobre la dinámica cerebral.

La actividad cerebral en los sujetos sanos en vigilia se caracteriza por una complejidad relativamente elevada, tanto en el nivel más básico, el foco funcional, como en el más general, la red funcional. Esto quiere decir que sumas de redes neurales que constituyen, e interactúan, nuestro sistema dinámico están escasamente sincronizadas. No obstante, aunque débiles, existen interacciones que imponen una determinada estructura a la dinámica de la actividad cerebral espontánea, lo cual se manifiesta de dos formas:

-la actividad cerebral en el estado de vigilia no es un ruido aleatorio sino que presenta unas débiles propiedades no lineales, tanto a nivel del foco funcional como de las redes funcionales.

-los niveles de sincronización de los focos funcionales y de las redes funcionales no son constantes en el tiempo sino que muestran unas oscilaciones características.

El patrón de la dinámica cerebral en curso (actual) puede ser modulado de forma fisiológica a través del procesamiento sensorial o cognitivo, o mediante cambios en el estado de la conciencia.

Los cambios relacionados con el procesamiento sensorial o cognitivo pueden producir aumentos o disminuciones de la sincronización, y estos ocurrir de forma independiente en los focos funcionales y en las redes funcionales. Es más, los cambios pueden tener signos opuestos en las distintas bandas de frecuencia. En cualquier caso, hay que destacar que las diferencias relativas de la sincronización entre los niveles más elementales y los más globales son muy pequeños en comparación con la sincronización de la actividad cerebral en curso. De hecho se ha comprobado que en estado de vigilia y reposo, sin realizar ninguna tarea, la dinámica cerebral refleja una intensa actividad que se atribuye al procesamiento cognitivo relacionado con ciertos sistemas de memoria. De este modo, la actividad cerebral en curso presenta cambios importantes en la sincronización que reflejan el procesamiento de información, y las tareas de procesamiento sensorial o el realizar una tarea cognitiva inducen pequeños cambios en los patrones básicos.

Respecto a los cambios patológicos en la dinámica cerebral éstos pueden dividirse en dos grupos: incrementos o disminuciones de la sincronización (430). Como ejemplo más ilustrativo de incrementos de la sincronización tenemos las crisis epilépticas. Durante las mismas, la dinámica cerebral es claramente no lineal, y se caracteriza por presentar un aumento de la sincronización que se acompaña de una importante pérdida de complejidad. Este aumento de la sincronización se ha observado tanto en el foco como en la red funcional. Por otro lado, tenemos el ejemplo de las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. En estas enfermedades, podemos pensar que la pérdida de neuronas se asocia a alteraciones en la conectividad cerebral, y que esto produciría una menor sincronización en la actividad cerebral. Además se ha comprobado que se acompaña de una disminución en la variabilidad de estos ritmos y una tendencia hacia la predominancia de bandas de baja frecuencia. Como hemos mencionado, a menor conectividad entre las distintas zonas del cerebro, menor complejidad.

En la figura 7 se ha intentado realizar una representación esquemática del modelo de relación entre la dinámica cerebral y la auto-organización. Para ello, hemos de concebir el cerebro como una red constituida por numerosos sistemas dinámicos conectados. Los elementos más elementales, el nivel más básico, lo constituyen las neuronas, focos funcionales, que se acoplan mediante sus conexiones en grupos denominados redes funcionales. La información que reciben las neuronas procede tanto de sistemas sensoriales interiores como exteriores. A partir de la auto-organización los patrones de actividad cerebral (los atractores) emergen en las redes funcionales. Este proceso de auto-organización está modulado por parámetros de control, como el balance entre excitación e inhibición. Cuando el sistema se acerca a una bifurcación, la dinámica entra en estado crítico, formándose distintos patrones tanto en escalas temporales como espaciales. En este estado crítico, que podríamos denominar de “acoplamiento frágil”, se crean y destruyen redes funcionales, y se cree que sobre éste subyace el procesamiento de información en el estado de reposo. Son los patrones emergentes los que organizan el comportamiento de individuo. Mientras que los cambios fisiológicos (procesamiento sensorial o cognitivo, quedarse dormido...) apenas producen cambios en la sincronización, sabemos que cuando se producen cambios significativos en la sincronización, éstos pueden interferir con el procesamiento cognitivo o incluso con el nivel de consciencia. Cuando intervienen elementos patógenos, los patrones de control ven alterada su función, formándose patrones de forma excesiva (hipersincronización de las crisis epilépticas) o en defecto (enfermedades neurodegenerativas).

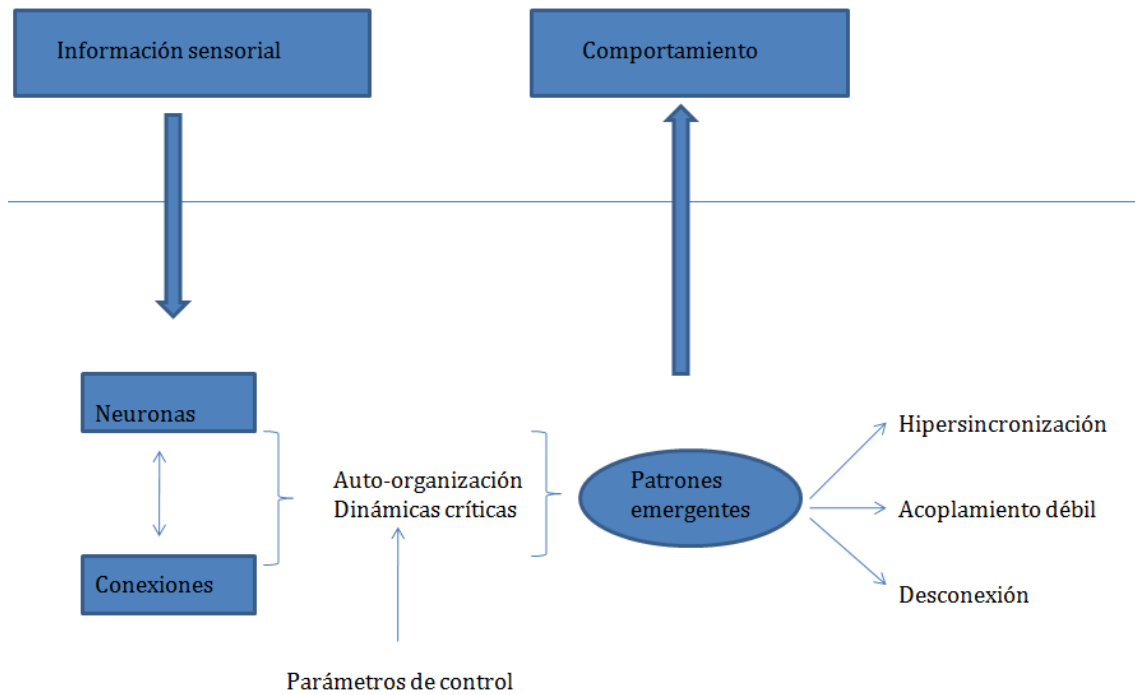


Figura 7. Representación esquemática del modelo de relación entre la dinámica cerebral y la auto-organización. Modificado de Stam (430).

Resultados de estudios previos con técnicas de análisis no lineal

A continuación se resumen algunos de los hallazgos más interesantes de la aplicación de métodos de análisis no lineal de registros electromagnéticos cerebrales:

-*Actividad basal en sujetos sanos*: sabemos que los registros de EEG reflejan una estructura no lineal (436) y que las interdependencias entre distintos canales EEG y MEG reflejan interacciones no lineales (422;437;438). Además, al comparar las señales EEG y MEG se observó que las interacciones no lineales aparecen con mayor claridad en estos últimos (430).

-*Procesos cognitivos*: se han realizado numerosos trabajos empujando diversas tareas que han arrojado mucha información que no ha podido ser unificada. Así por ejemplo, durante la realización de tareas visuales (439), de aritmética (439;440) o de lectura (441), se observó un aumento de la complejidad que además parecía estar en relación con la dificultad de la misma, esto es, la dificultad de la tarea se relaciona con el aumento de complejidad. Por otro lado, los estudios

en los que se llevaron a cabo tareas de memorización observaron que éstas se asocian con registros cerebrales menos complejos (442).

-Consumo de sustancias: hay sustancias que no han demostrado tener efecto alguno sobre la complejidad neuronal como la nicotina (443) mientras que hay otras que pueden producir una disminución, como el piracetam (nootropo) (444), o un aumento, como el etanol (445).

-Sueño: aunque los trabajos iniciales mostraron datos contradictorios o poco concluyentes, actualmente parece existir consenso en que la complejidad depende de la fase de sueño en la que se encuentre el sujeto, de modo que las fases de sueño más profundas están asociadas con una menor complejidad (422) y que los valores se recuperan a medida que se vuelve a un sueño menos profundo (446).

-Epilepsia: las crisis epilépticas se han asociado con disminuciones de la complejidad neuronal (447;448). Además, se ha comprobado que la valores de disminución de la complejidad se producen hasta 20 minutos antes de la crisis (449), por lo que en un futuro podrían ser de utilidad para predecir la aparición de las crisis y tomar medidas preventivas (450;451).

-Esquizofrenia: los resultados de los estudios de complejidad han sido más dispares, existiendo trabajos que recogían una menor dimensión de correlación (D2) y primer exponente de Lyapunov (L1) en la región frontal inferior izquierdo y temporal anterior (452;453), en otros trabajos se han observado mayores D2 en frontal y menor en las regiones centrales (454) mayor D2 en las regiones temporoparietal o temporoccipital (455), o incluso, han habido grupos que no han encontrado valores anormales frente a un grupo control (433).

-Enfermedades neurodegenerativas: como ya se ha mencionado, la desconexión resultante de la muerte neuronal se ha visto que se acompaña de una menor conectividad cerebral y por lo tanto, del descenso de la complejidad (430;456).

-Trastorno depresivo: se ha encontrados un incremento en la conectividad funcional cerebral de los sujetos deprimidos, siendo las regiones anterior derecha y posterior izquierda las que mejor permitían discriminar a los controles de los depresivos (457;458).

1.4.2 Complejidad Lempel-Ziv (*Lempel-Ziv Complexity*).

Ideado por Lempel y Ziv en 1976, es una medida de patrones de complejidad para secuencias de longitud finita. Entre las características de esta medida destacan que no depende de si la señal a analizar ha sido generada por un proceso aleatorio o determinista (456), y contiene la noción de complejidad en el sentido estadístico del término (entropía de Shannon), así como en el determinista (complejidad de Kolmogorov) (459). Por lo tanto, esta medida de complejidad se relaciona con el número de subsecuencias presentes en la serie original y con la tasa de repetición de las mismas (460).

Valores más elevados de la complejidad de Lempel Ziv (LZC), en una escala de cero a uno, se corresponden con una mayor complejidad de los datos analizados. La LZC cuenta el número de patrones nuevos que aparecen en una secuencia, así, en el caso de la secuencia binaria (compuesta únicamente por 0 y 1): $S = 101001010010111110$, el valor de LZC es 5, ya que los diferentes patrones observados son 1, 0, 100, 101001011 and 1110. Así pues, la complejidad de una secuencia depende del número de subsecuencias presentes en la serie original y con la tasa de repetición de las mismas (460).

La LZC se ha aplicado a señales biomédicas para determinar la complejidad de las mismas así como para medir la regularidad de la información fisiológica. En este sentido se ha aplicado en la descripción de complejidad de secuencias de ADN (461), de respuestas neuronales en la corteza visual primaria ante la presentación de estímulos (462), dinámicas electrocardiográficas (463-465). Igualmente se ha utilizado en el análisis de señales de electroencefalografía y magnetoencefalografía de pacientes con enfermedad de Alzheimer (434) y para medir la profundidad de la anestesia (465-469).

La LZC es sensible a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo: nos permite capturar la estructura temporal de la señal cerebral, ya que es sensible a los cambios que se producen en la actividad neuronal a lo largo del tiempo. El cambio, como elemento facilitador de la adaptación al medio, es una de las características básicas del cerebro, de modo que los cerebros sanos son capaces de producir más cambios que los cerebros de pacientes que padecen ciertas patologías como la epilepsia o la enfermedad de Alzheimer (456).

También se ha visto que los fármacos, entre ellos los anestésicos, influyen en la actividad cerebral haciéndola más homogénea, es decir, de nuevo disminuyendo esa tendencia “normal” al cambio (465).

Aboy y cols (470) estudiaron qué tipo de características de la señal producían cambios significativos en la LZC, esto es, qué factores producían un aumento o disminución de la LZC. Una primera conclusión importante, teniendo en cuenta las limitaciones de la MEG que ya describimos anteriormente, es que el ruido (ambiental, por movimiento del paciente...) no influye significativamente en los valores de la LZC. Por otro lado, el “número de componentes de frecuencia”, es decir, el número de cambios de patrones de frecuencia que haya en un registro dado de actividad cerebral, sí que produce una variación en los valores de la LZC. A más cambios de patrones de frecuencia, mayor complejidad. Por el contrario, si la actividad cerebral se mantiene estable, sincronizada, en una determinada frecuencia (alfa, theta, beta, delta, gamma, etc.) los valores de complejidad disminuyen (5;5). Un claro ejemplo de esta tendencia lo tenemos en las crisis epilépticas generalizadas, que se caracterizan porque durante éstas el cerebro se sincroniza patológicamente, observándose que justo antes de la crisis y durante la misma los valores de LZC disminuyen de forma significativa, hecho que remite cuando la crisis desaparece (460).

Si la LZC nos indica la variabilidad de los patrones de frecuencia cerebrales es inevitable que surja la pregunta de qué depende esa variabilidad. La literatura refleja la importancia que tienen las conexiones tálamo-corticales y cortico-corticales en la generación de los ritmos cerebrales. Volvemos a tomar el ejemplo del Alzheimer, caracterizado por la presencia de importante desconexión cerebral que se acompaña de una disminución en la variabilidad de estos ritmos con una predominancia de bandas de baja frecuencia. Si unimos estos datos con el hecho de que sabemos que los pacientes con E. de Alzheimer tienen menores valores de LZC podríamos plantearnos si las variaciones en complejidad dependen también del mayor o menor grado de conectividad del cerebro que genera las señales que registramos. Siguiendo esta línea de pensamiento, el grupo de Fernández y cols realizaron un estudio que les llevó a concluir que una mejor conectividad anatómica está asociada con valores de complejidad más elevados (5). Sin embargo, la relación entre conectividad cerebral y complejidad no es totalmente

directa, y hay que tener en cuenta un tercer factor, el carácter evolutivo de la conectividad cerebral ligado con el neurodesarrollo (5).

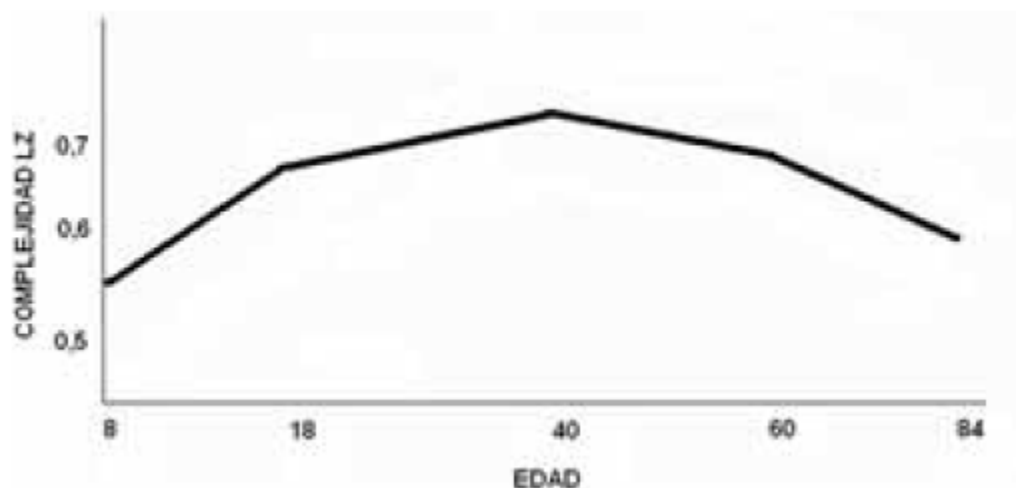


Figura 8. Relación temporal edad-complejidad (5).

En la fig. 11 vemos como los valores de complejidad aumentan de forma importante hasta la adolescencia tardía, estabilizan su crecimiento hasta los 40 años y posteriormente van reduciendo sus valores, haciéndose más marcada la disminución a partir de los 65-70 años (425;471;472).

La relación existente entre la evolución de la complejidad cerebral y la edad podría sustentarse en un proceso básico del neurodesarrollo, la maduración de la sustancia blanca. Efectivamente, en este proceso se establecen las conexiones nerviosas efectivas, y si observamos la evolución de la sustancia blanca vemos que ésta se caracteriza por un primer aumento de volumen muy importante hasta la adolescencia, un posterior crecimiento más estabilizado hasta alcanzar un máximo a los 44 años, y una progresiva reducción hasta la vejez, lo cual se asemeja muy claramente a la evolución de la LZC con la edad recogido en la Figura 8.

La conclusión más significativa de esto es que al estudiar la complejidad en un determinado trastorno, no debemos contemplar las diferencias entre pacientes y controles de forma estática sino de forma evolutiva (5). El que los pacientes tengan valores de complejidad más elevados o más bajos que los controles en un momento dado no es tan importante como comprobar cómo se comportan estos valores a lo largo del tiempo. Los estudios con LZC han de ayudar a aclarar el valor

de esta herramienta como marcador diagnóstico en aquellos trastornos mentales donde se presupone un componente neuromadurativo (5).

1.4.3. Aplicación de la complejidad Lempel-Ziv en trastornos mentales.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Los pacientes con TDAH presentan menor complejidad LZ frontal que los controles. Además, los controles incrementan su complejidad con la edad de forma brusca hasta los 14 años, mientras en los TDAH se mantiene más o menos estable, lo que hace que las diferencias entre pacientes y controles se vayan haciendo más notoria con la edad. En niños mayores de 9 años el estudio de la LZC permite diferenciar a los TDAH con una sensibilidad de 92% y una especificidad del 100% (473).

Esquizofrenia.

En un trabajo con 62 pacientes con Esquizofrenia, 48 pacientes con depresión psicótica y 26 controles, registraron mediante EEG la actividad basal en reposo y durante la realización mental de una tarea aritmética (426). Observaron que en reposo los controles presentaban la complejidad más baja, seguidos de los pacientes con Esquizofrenia y finalmente los pacientes con depresión psicótica. Al realizar la tarea aritmética, todos los grupos disminuyeron su complejidad neuronal, si bien ésta fue más marcada en el grupo de la depresión psicótica.

Estos resultados llevaron a los investigadores a inferir que quizás el aumento de la LZC se debiera a que los pacientes psicóticos hicieran participar más neuronas durante el procesamiento de la información que los controles. En otro trabajo en el que se estudiaron los cambios de la complejidad con la edad en esquizofrénicos se observó que los pacientes jóvenes presentaban valores de complejidad más elevados que los controles de su misma edad, pero que mientras los controles incrementaban los valores LZC con la edad, los pacientes con esquizofrenia la disminuían. Esto llevó a plantear a los autores la existencia de un componente de alteración del proceso “normal” de maduración pero también de un componente neurodegenerativo (431).

Depresión.

Los pacientes con depresión presentan mayor complejidad que los controles. Además, la evolución con la edad es distinta a la de los controles: la complejidad en vez de aumentar con la edad se mantienen estables, presentando una línea de crecimiento plana (474). Al ser tratados, de forma efectiva, con Mirtazapina los valores de complejidad de los pacientes se redujeron y recuperaron la tendencia de que su complejidad aumente con la edad. Los investigadores encontraron además que los pacientes más jóvenes y con valores de complejidad inicial más altos presentaron mejor respuesta al tratamiento, y que aquellos en los la complejidad más se había reducido eran los que habían presentado mejor respuesta al tratamiento (474).

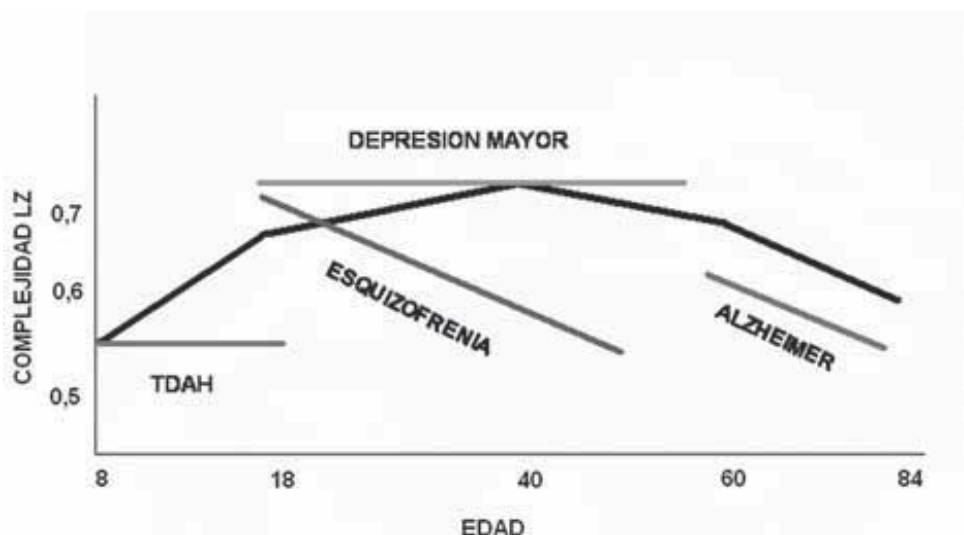


Figura 9. Complejidad, edad y variaciones patológicas (5).

La figura 9 recoge la relación entre complejidad cerebral y edad, así como las variaciones descritas en ciertas patologías. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, las diferencias serían meramente “cuantitativas”, controles y pacientes muestran la misma tendencia a disminuir la complejidad con la edad si bien en el Alzheimer la reducción sería más marcada. Por otro lado, en los demás trastornos (TDAH, depresión mayor, esquizofrenia) la evolución de los valores de complejidad suponen una ruptura frente a un curso “normal” de la evolución (5).

En resumen, vemos cómo la aplicación de este método en el estudio de la patología mental es muy reciente y se ha restringido a pocas entidades clínicas, los resultados obtenidos invitan a pensar que se trata de un parámetro de enorme

interés en el diagnóstico y pronóstico de los trastornos mentales.

Hasta la fecha no se han llevado estudios de análisis de complejidad de señales de registros neurofisiológicos (EEG o EMG) en pacientes TOC.

Ventajas de la LZC

La existencia de inconsistencias en los resultados de análisis no lineales ha llevado a la reflexión de que quizás ciertos métodos pueden ser más adecuados para el estudio de determinadas señales biomédicas. En el caso concreto de los registros neurofisiológicos, la LZC puede ser más fiable que D2 (465) y que L1 (475).

En primer lugar porque la cantidad de información EEG o MEG necesaria para hacer unas adecuadas estimaciones de D1 y L1 es mayor de la que se pueden proporcionar en muchos de los actuales servicios de neurofisiología (426), y en segundo, porque algoritmos como el D2 asumen que las series temporales son estacionarias (en cuyo caso la señal cerebral recogida a lo largo de un periodo ideal de 5 minutos se mantendría estable a lo largo del tiempo), hecho poco frecuente en las señales neurofisiológicas. La LZC sin embargo, es un método de análisis no lineal adecuado para series de datos breves no estacionarias.

Para calcular la LZC no se necesita fijar el valor de ningún parámetro, bastando con realizar una conversión de la señal a estudiar en una secuencia constituida por un número finito de símbolos. Así, estudios previos han demostrado que la conversión a secuencias de dos símbolos (0 y 1) resulta suficiente para estudiar la complejidad del sistema (460)

Se trata además de un método con un bajo coste computacional que se basa en dos operaciones matemáticas simples: comparar y acumular. Dado que emplea la mediana como umbral para transformar la señal original en una secuencia con un número finito de símbolos, es una medida bastante robusta ante la presencia de espurios.

Finalmente, y más importante, la LZC no depende del modelo dinámico del sistema estudiado (468). Este método únicamente tiene en cuenta las diferencias existentes entre los patrones relevantes en el sistema subyacente, siendo indiferente que éste sea un sistema determinista caótico o un proceso estocástico.

De este modo, con la *LZC* se busca diferenciar registros en función de su complejidad, entendida ésta como la tasa de aparición de nuevos patrones (468).

Objetivos e Hipótesis

2.1 Objetivos

2.2 Hipótesis

2.1 Objetivos

El objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral es utilizar una herramienta de análisis no lineal, el algoritmo de Lempel Ziv para analizar la actividad magnetoencefalográfica espontánea de pacientes con TOC y de controles sanos.

Más específicamente, nuestros objetivos serán:

- Demostrar que la edad es un factor que influye en los valores de complejidad de Lempel-Ziv tanto en los sujetos controles como en los TOC.
- Demostrar que existen diferencias en los valores de complejidad de Lempel-Ziv entre los controles y los TOC.
- Estudiar si la evolución de los valores de complejidad en los TOC con la edad es distinta a la de los controles.
- Estudiar el comportamiento de las distintas zonas del cerebro en términos de complejidad para constatar la existencia de diferencias en las regiones implicadas en el modelo neuroanatómico del TOC.
- Estudiar si las puntuaciones en la escala YBOCS, que mide la gravedad del trastorno, guardan relación con los valores de complejidad de Lempel-Ziv en los TOC.

2.1 Hipótesis

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es un trastorno crónico caracterizado por la presencia de obsesiones y compulsiones que causan un importante deterioro en la funcionalidad y calidad de vida del sujeto que lo padece. La teoría neurobiológica predominante del TOC sugiere la presencia de anomalías en los circuitos frontales-subcorticales en la etiopatogenia del trastorno. La actividad magnética cerebral podría verse afectada como resultado de la existencia de anomalías en el funcionamiento cerebral de los individuos con TOC.

La magnetoencefalografía es una técnica no invasiva que registra las señales magnéticas generadas por la actividad neuronal. Esta técnica presenta numerosas ventajas respecto a otras herramientas de estudio de la función cerebral como son el medir directamente la actividad neuronal, una alta resolución temporal y una alta resolución espacial. En el presente trabajo se analizarán registros magnetoencefalográficos pertenecientes a sujetos de un grupo control y a pacientes con TOC, estudiando los cambios producidos en el funcionamiento cerebral de los sujetos afectados por el trastorno.

Las señales magnetoencefalográficas son el producto de interacciones no lineales entre las neuronas. Esto hace necesario el empleo de métodos de análisis no lineal, que arrojarán información útil en la descripción de las funciones y disfunciones cerebrales. La aplicación de métodos de análisis no lineal puede aportar información que nos permita establecer más fácilmente los diagnósticos así como aclarar las ubicaciones de los distintos cuadros en las clasificaciones de trastornos mentales.

Un método de análisis no lineal aplicado en el estudio de la complejidad de los trastornos mentales es el algoritmo de Lempel Ziv, que ha permitido diferenciar la complejidad de controles y otros trastornos mentales como la Esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.

Hipótesis Principal:

La complejidad de la señal magnetoencefalográfica analizada por el algoritmo de Lempel Ziv es distinta en los pacientes con TOC de la complejidad de los controles sanos.

Hipótesis Secundarias:

-La región frontal, que incluye la corteza orbitofrontal, presentará un comportamiento distinto en los TOC respecto a los controles.

-Existirá una asimetría entre las regiones laterales izquierda y derecha en los TOC que no estará presente en los controles.

-Los valores de la complejidad de Lempel-Ziv guardarán relación con la severidad del TOC.

-La complejidad de la señal magnetoencefalográfica analizada por el algoritmo de Lempel Ziv es distinta en los pacientes con TOC de la complejidad de los otros trastornos psiquiátricos.

Material y Métodos.

3.1 Muestra.

3.2 Material.

3.3 Procedimiento.

3.4 Método de análisis: Complejidad de Lempel-Ziv.

3.5 Análisis estadístico.

3.1 Muestra

Grupo de pacientes TOC:

Todos ellos cumplían criterios diagnósticos DSM IV y CIE-10 de Trastorno Obsesivo Compulsivo. No presentaban ninguna comorbilidad médica, ni ningún tipo de enfermedad neurológica o psiquiátrica que pudiera suponer un sesgo para los resultados del registro MEG. Estos pacientes han formado parte de la Unidad de Trastorno Obsesivo Compulsivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal, habiendo completado todos ellos el siguiente protocolo:

- Historia General y Psiquiátrica:
 - Historia médico-quirúrgica.
 - Antecedentes psiquiátricos personales y familiares.
 - Antecedentes biográficos.
 - Datos sociodemográficos.
 - Enfermedad actual.
 - Juicio clínico
- Analítica de sangre: Hemograma y Bioquímica general, con determinación de hormonas tiroideas, ácido fólico y vitamina B12.
- Serologías: VIH, VHA, VHB, VHC. Sífilis.
- Escalas clínicas
 - Mini (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional).
 - Y-BOCS. (mínimo de la muestra 16, máximo 36, valor medio 25´38).

El protocolo habitual de la Unidad incluía una primera valoración por parte de un residente de psiquiatría de nuestro hospital, específicamente entrenado en la clínica y detección del TOC así como de la aplicación de las escalas pertinentes. Si el paciente cumplía los criterios diagnósticos y no presentaba criterios de exclusión (comorbilidades médicas o psiquiátricas) eran citados una segunda vez con el Profesor Saíz.

Todos los pacientes fueron informados sobre las características y finalidad del estudio prestando su consentimiento informado previamente aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Grupo control

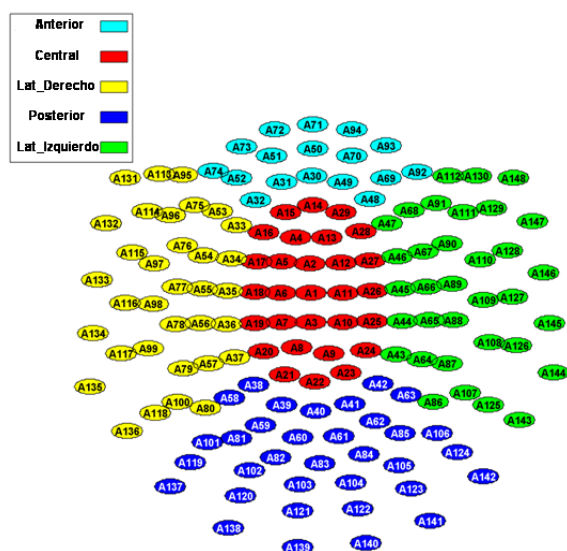
Nos fue facilitado por el grupo de trabajo del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego, quienes desde el año 2000 realizan estudios con MEG.

Se trataba de sujetos sanos en los que se descartó la presencia de cualquier trastorno neurológico o psiquiátrico mediante una exhaustiva historia clínica, especialmente dirigida a aquellas alteraciones que pudiera modificar los resultados del registro MEG.

3.2 Material

Para la evaluación de la actividad cerebral espontánea basal se utilizaron los Equipos del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego, situado en una sala aislada magnéticamente en el Pabellón 8 de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. El magnetómetro utilizado fue un MAGNES 2500 WH (de la empresa 4DNeuroimage, San Diego, USA) sistema de 148 canales.

Los 148 sensores se agruparon en las cinco regiones (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha), tal como se muestra en la Fig. 13. Esta agrupación está basada en la localización espacial de los sensores sin calcular las fuentes de señal y es de consenso en los estudios sobre la materia (5;425;430). El equipo incluye el programa informático de análisis de fuentes de 4D Neuroimaging



3.3 Procedimiento

Al llegar al Centro de Magnetoencefalografía los participantes fueron recibidos por personal técnico entrenado quien les informaron sobre el procedimiento y se les entregó el Consentimiento Informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos. Se despojaron de cualquier elemento metálico que portasen que pudiera interferir con el registro, y

posteriormente fueron familiarizados con la cámara de Magnetoencefalografía y preparados para la realización del estudio.

Una vez que los pacientes se encontraban en la cámara, se procedió a la colocación de los coils correspondientes. Para dar inicio a la digitalización de la forma de la cabeza los sujetos permanecieron en decúbito dorsal y se establecieron los puntos guías (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha) a fin de calcular la posición relativa de la cabeza con el casco MEG para el registro de la señal.

Se realizaron los registros MEG durante un período de 5 minutos en condición de reposo con los ojos cerrados, en posición decúbito dorsal. Se le pidió a los sujetos que permanecieran despiertos y evitaran movimientos de la cabeza y ojos.

Los registros fueron obtenidos con un factor de muestreo de 678.17 Hz. Cada registro de 5 minutos fue diezmado por un factor de 4, lo que resulta en una frecuencia de muestreo de: 169.549 Hz. Las épocas de 20 segundos (3392) libres de artefactos fueron seleccionadas de la señal MEG. Estas épocas fueron filtradas digitalmente utilizando un filtro de banda entre 0.5-40 Hz. Posteriormente, los datos pre-procesados fueron copiados a archivos ASCII a una computadora personal para el análisis off-line.

3.4 Método de análisis: Complejidad de Lempel-Ziv (LZC)

Para aplicar la LZC en primer lugar hemos de transformar la señal que queremos estudiar, el registro de MEG, en una secuencia cuyos elementos son sólo unos pocos símbolos, que en nuestro caso serán 0 y 1, constituyendo de este modo una secuencia binaria. Para ello, se compara la serie temporal con un umbral T_d , que en nuestro caso será la mediana, ya que es más robusta a espurios que la media (476). Diversos estudios han mostrado que una conversión binaria (dos símbolos: 0-1) puede ser suficiente para caracterizar adecuadamente la señal (470;477).

De este modo, la señal original $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ se transforma en una secuencia binaria $P = (s_1, s_2, \dots, s_N)$ donde (465):

$$s_i = \begin{cases} 0 & \text{si } x_i < T_d \\ 1 & \text{si } x_i \geq T_d \end{cases}$$

Mediante el empleo de un contador de complejidad $c(N)$ se puede medir el número de patrones distintos contenidos en la secuencia. Así, una secuencia determinada, $P = (s_1, s_2, \dots, s_N)$, en la que s_1, s_2, \dots son caracteres, se procesa de principio a fin (de izquierda a derecha) de modo que el contador de complejidad $c(N)$ incrementa una unidad cada vez que aparece una nueva secuencia de caracteres en el proceso de análisis.

Posteriormente, para determinar la medida de la complejidad empleamos el siguiente algoritmo (464;468;476):

- a) Si S y Q son dos subsecuencias de P , SQ será la concatenación de S y Q . La subsecuencia $SQ\pi$ se obtendrá eliminando el último carácter de SQ (por lo que el símbolo π indica que ha de eliminarse el último carácter de una secuencia).
- b) El vocabulario de todas las diferentes subsecuencias de $SQ\pi$ será $v(SQ\pi)$. Inicialmente, $c(N) = 1$, $S = s_1$ y $Q = s_2$, por lo que $SQ\pi = s_1$.
- c) Si $S = s_1, s_2, \dots, s_r$ y $Q = s_{r+1}$, esto implica que $SQ\pi = s_1, s_2, \dots, s_r$. Si $Q \in v(SQ\pi)$, entonces Q ya es una subsecuencia de $SQ\pi$ y no una nueva.
- d) Posteriormente renombraremos Q a s_{r+1}, s_{r+2} y evaluaremos si Q pertenece a $v(SQ\pi)$ o no.
- e) El proceso anterior se realiza repetidamente hasta que Q no pertenezca a $v(SQ\pi)$. En ese momento $Q = s_{r+1}, s_{r+2}, \dots, s_{r+i}$ ya no será una subsecuencia de $SQ\pi = s_1, s_2, \dots, s_{r+i-1}$, por lo que incrementamos en una unidad el contador $c(N)$.
- f) Finalmente combinamos S con Q , pasando S a ser $S = s_1, s_2, \dots, s_r, s_{r+1}, \dots, s_{r+i}$ y Q a ser $Q = s_{r+i+1}$.

Repetimos este proceso hasta que Q sea el último carácter de P , momento en el que el número de secuencias distintas será por lo tanto $c(N)$, resultado de la medida de la complejidad. De este modo, el algoritmo emplea únicamente dos operaciones simples, comparación y acumulación, lo que permite calcular la complejidad de forma sencilla y con un coste computacional reducido.

Para poder tener una medida de la complejidad que sea independiente de la longitud de la secuencia, aplicamos la medida de la complejidad normalizada $C(N)$. De este modo, si α es el número de símbolos diferentes y N la longitud de la secuencia P , se sabe que el límite superior de $c(N)$ está dado por:

$$c(n) < \frac{n}{\underbrace{(-\varepsilon_n)}_{\log(n)}}$$

donde εN es un valor pequeño tal que $\varepsilon N \rightarrow 0$ ($N \rightarrow \infty$). Así pues, en general el límite superior de $c(N)$ es

$$\lim_{n \rightarrow \infty} c(n) = b(n) \equiv \frac{n}{\log_{\alpha}(n)}$$

y $c(N)$ se puede normalizar mediante la expresión:

$$C(n) = \frac{c(n)}{b(n)}$$

$C(N)$ refleja la tasa de aparición de nuevos patrones a lo largo de la secuencia.

3.5 Análisis estadístico

Empleamos la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar los valores medios de los valores de complejidad de las muestras (controles y TOC). Mediante un análisis de regresión lineal simple estudiamos la relación entre edad y valores de LZC en los distintos grupos. Posteriormente empleamos análisis de regresión lineal múltiple para realizar comparaciones entre grupos de la evolución de la complejidad con la edad. Para las comparaciones entre las distintas regiones cerebrales se empleó la correlación lineal. El rendimiento diagnóstico del protocolo desarrollado se analizó mediante una curva COR.

Todos los análisis se llevaron a cabo mediante el paquete estadístico SPSS 19.0, empleándose la macro !CI2R (Domenech JM. Macro !CI2R for SPSS Statistics. Confidence Interval for comparing two Pearson Correlations) para el estudio de la de la asimetría entre las regiones laterales derecha e izquierda.

Resultados

4.1 Descripción de la muestra

Grupo de pacientes con TOC

La muestra de pacientes consta de 13 sujetos caucásicos, 11 hombres y 2 mujeres. El rango de edad estuvo comprendido entre los 23 y los 65 años (edad media de 39'08 años).

Tabla 16. Características demográficas y clínicas de la muestra.

Identificador	Edad	Sexo	Fecha registro	YBOCS	Edad inicio
TOC_S01	51	Mujer	06-may-2009	36	25
TOC_S02	44	Hombre	06-may-2009	16	19
TOC_S03	24	Hombre	13-may-2009	30	16
TOC_S04	25	Hombre	20-may-2009	25	16
TOC_S05	41	Hombre	20-may-2009	17	21
TOC_S06	58	Hombre	27-may-2009	34	20
TOC_S07	48	Hombre	27-may-2009	19	23
TOC_S08	31	Mujer	24-jun-2009	26	26
TOC_S09	35	Hombre	24-jun-2009	19	13
TOC_S10	31	Hombre	24-jun-2009	30	18
TOC_S11	65	Hombre	01-jul-2009	17	21
TOC_S12	32	Hombre	03-jul-2009	34	15
TOC_S13	23	Hombre	08-jul-2009	27	18

Para homogeneizar los distintos tratamientos que tomaban los pacientes se siguieron las recomendaciones de John Newcomer (478;479).

Tabla 17. Ajuste de tratamientos

ID	TRATAMIENTO	Equivalencias
TOC_S01	Anafranil 112,5mg/día, Tranxilium 5 mg/día, Oxitriptán-DCI (Cincofarm) 100 mg/día	Anafranil 150 / Diazepam 3'3mg
TOC_S02	Escitalopram (Cipralext) 15 mg/día	Anafranil 56mg
TOC_S03	Sertralina (Aremis) 200 mg/día, Diazepam 5mg/día	Anafranil 150 / Diazepam 5mg
TOC_S04	Fluoxetina 20mg/día, Mianserina (Lantanon) 30mg/día	Anafranil 75
TOC_S05	Escitalopram (Cipralext) 15mg/día	Anafranil 56mg
TOC_S06	Rivotril 1mg/día, Nobritol F 1cp/día, Cipralext 40mg	Anafranil 187'5/ Diazepam 30
TOC_S07	Sertralina 50mg/día, Lorazepam 1,5-2mg/día	Anafranil 37'5/ Diazepam 20
TOC_S08	Sertralina 200mg	Anafranil 150
TOC_S09	Fluvoxamina (Dumiroxt) 100 mg/día	Anafranil 37'5
TOC_S10	Citalopram 20mg/día	Anafranil 75
TOC_S11	Anafranil 35 mg/día, Esertia 10mg/día	Anafranil 75
TOC_S12	Sertralina 200mg/día, Oxitriptán-DCI (Cincofarm) 20 mg/día, Mianserina (Lantanon) 10	Anafranil 225
TOC_S13	Besitran 150	Anafranil 112'5

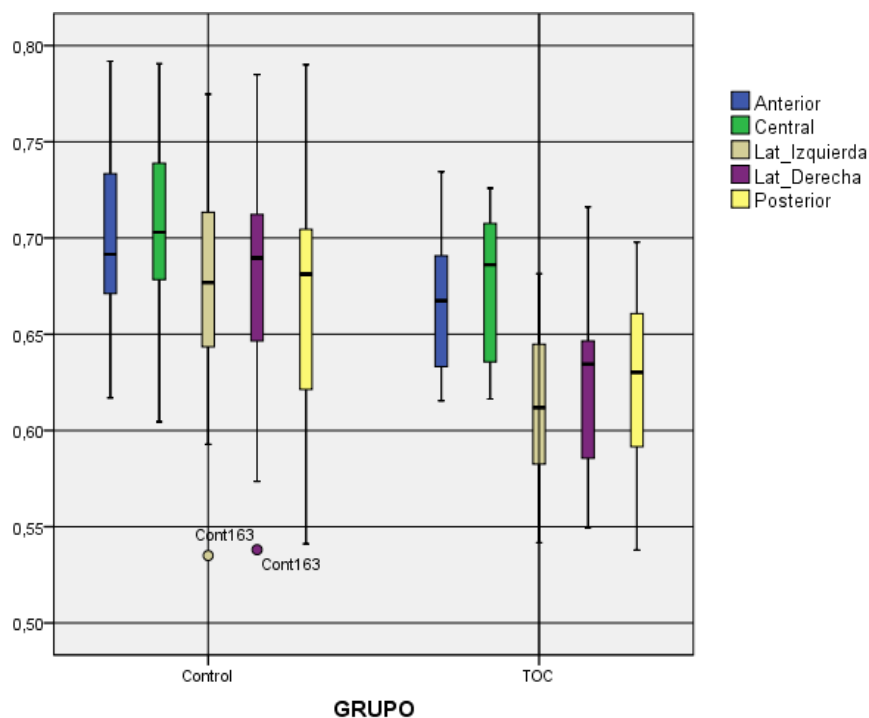
Grupo control

Estaba formado por 60 sujetos, de los cuales 31 eran mujeres y 29 hombres. El rango de edades era muy amplio, desde los 19 hasta los 69 años, con una media de edad de 39'5 años. Separados por sexos, el grupo de varones el rango de edad va desde los 23 a los 68 (media 38'07 años), mientras que el de las mujeres va desde los 19 a los 69 años (media 40'84 años).

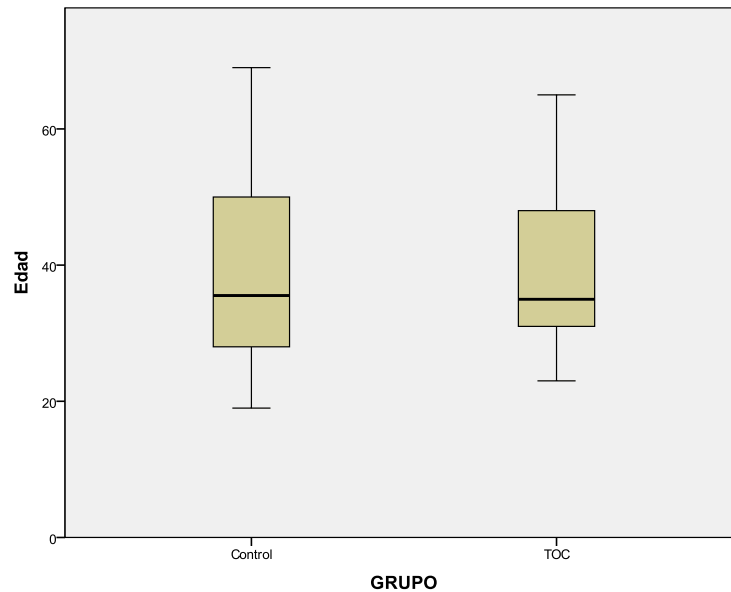
4.2 Estadísticos descriptivos y comparaciones de medias.

La tabla 18 muestra los datos estadísticos descriptivos de las variables edad y los valores de complejidad de las 5 regiones en las que se agrupó la corteza cerebral.

Tabla 18 Estadísticos descriptivos.							
GRUPO		Edad	Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_Derecha	Posterior
Control	N	60	60	60	60	60	60
	Media	39,50	,6987226837	,7045220533	,6774419732	,6808070167	,6676417707
	Mediana	35,50	,6914900000	,7030243000	,6768901350	,6896500000	,6812794000
	Desv. típ.	13,550	,0412329639	,0402498813	,0502801408	,0525945954	,0577139277
	Mínimo	19	,61692000	,60457000	,53501560	,53807120	,54117470
	Máximo	69	,79184675	,79054000	,77473000	,78486000	,79004000
	Percentiles	25	28,00	,6703250000	,6784200000	,6434100000	,6456719000
		50	35,50	,6914900000	,7030243000	,6768901350	,6896500000
		75	50,50	,7334295475	,7395581800	,7141675000	,7132517000
TOC	N	13	13	13	13	13	13
	Media	39,08	,6648563223	,6748876638	,6131710538	,6271072646	,6274333546
	Mediana	35,00	,6674035000	,6861414300	,6119428000	,6345073000	,6301768000
	Desv. típ.	13,419	,0390343276	,0382461209	,0420570416	,0489690524	,0464822592
	Mínimo	23	,61543940	,61641824	,54171914	,54949266	,53786266
	Máximo	65	,73443234	,72588605	,68145657	,71617090	,69787410
	Percentiles	25	28,00	,6314849750	,6333275300	,5766130000	,5849753600
		50	35,00	,6674035000	,6861414300	,6119428000	,6345073000
		75	49,50	,6916056000	,7111698500	,6478823500	,6576753200



Edad

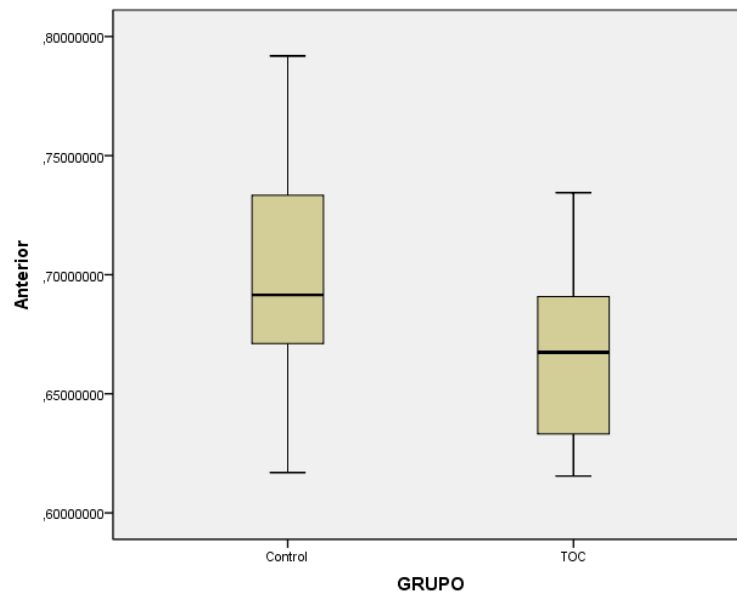


Las similitudes entre ambos grupos son muy notables, teniendo ambos valores aproximados de medias, medianas y desviaciones típicas.

Al estudiar ambas muestras mediante el test de la U de Mann-Whitney no se encontraron diferencias significativas en la variable Edad entre los dos grupos (sig. =0,937).

Rangos				
	GRUPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	Control	60	37,09	2225,50
	TOC	13	36,58	475,50
	Total	73		

Estadísticos de contraste ^a	
	Edad
U de Mann-Whitney	384,500
W de Wilcoxon	475,500
Z	-,079
Sig. asintót. (bilateral)	,937
a. Variable de agrupación: GRUPO	

Región Anterior

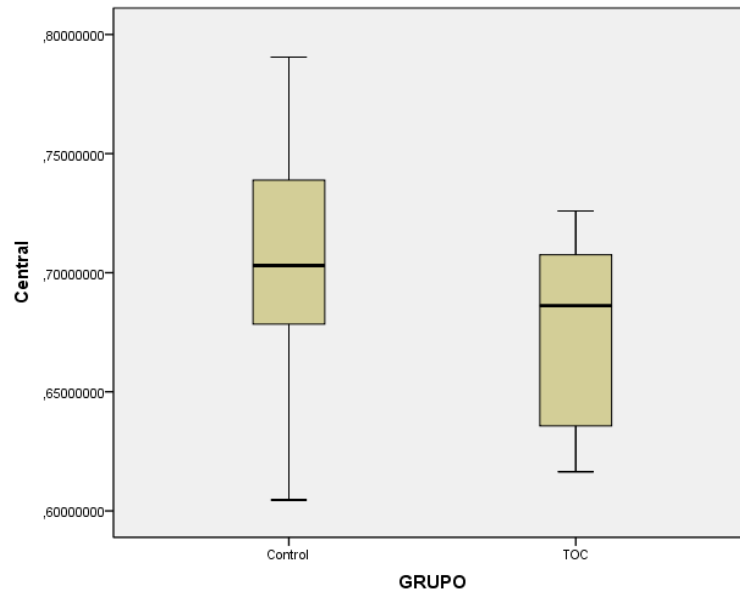
En el diagrama de cajas se observan diferencias en los valores de las medianas, cuartiles y valores adyacentes (mínimos y máximos).

Al estudiar ambas muestras mediante el test de la U de Mann-Whitney se encontraron diferencias significativas en la variable Región Anterior entre los dos grupos (sig. =0,011).

Rangos				
	GRUPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
Anterior	Control	60	39,93	2396,00
	TOC	13	23,46	305,00
	Total	73		

Estadísticos de contraste ^a	
	Anterior
U de Mann-Whitney	214,000
W de Wilcoxon	305,000
Z	-2,538
Sig. asintót. (bilateral)	,011
a. Variable de agrupación: GRUPO	

Región central.



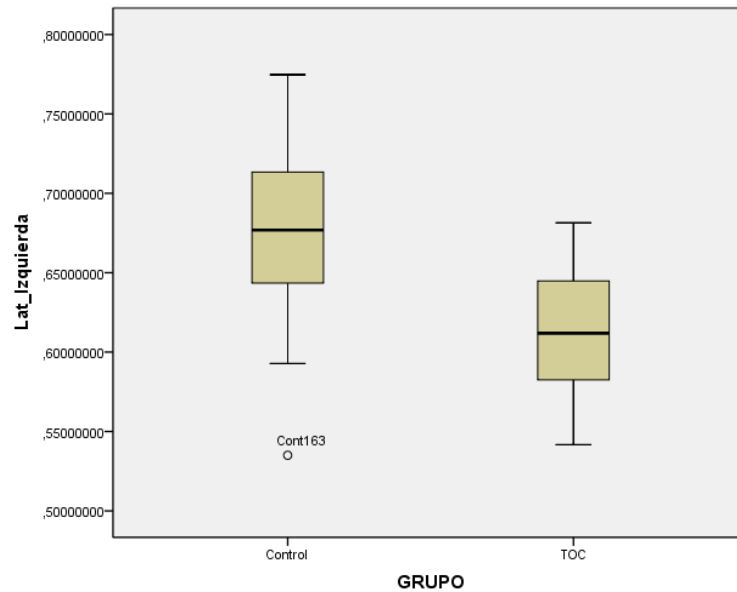
En el diagrama de cajas se observan diferencias en los valores de las medianas, cuartiles y valores adyacentes (mínimos y máximos).

Al estudiar ambas muestras mediante el test de la U de Mann-Whitney se encontraron diferencias significativas en la variable Región Central entre los dos grupos (sig. =0,037).

Rangos				
	GRUPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
Central	Control	60	39,42	2365,00
	TOC	13	25,85	336,00
	Total	73		

Estadísticos de contraste ^a	
	Central
U de Mann-Whitney	245,000
W de Wilcoxon	336,000
Z	-2,091
Sig. asintót. (bilateral)	,037
a. Variable de agrupación: GRUPO	

Lateral izquierda



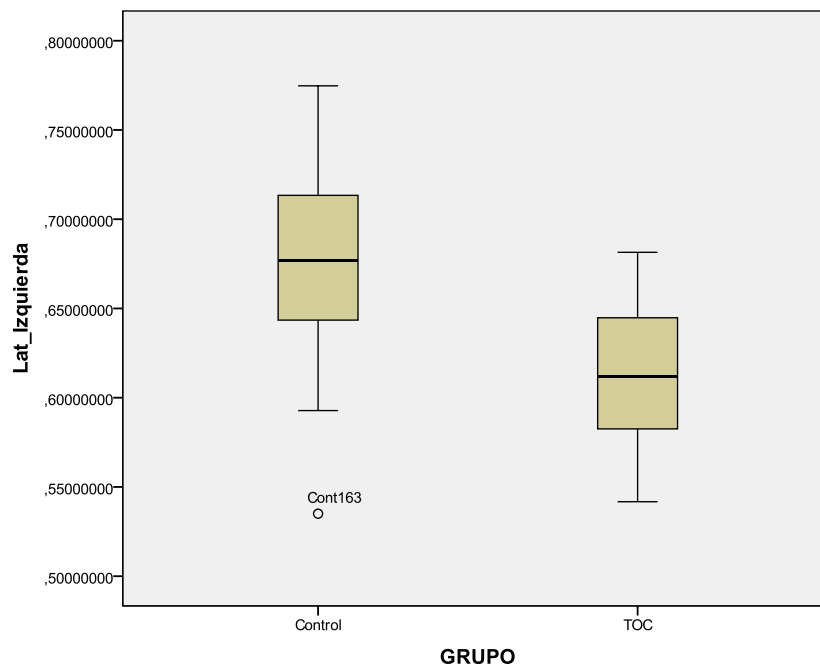
En el diagrama de cajas se observan diferencias en los valores de las medianas, cuartiles y valores adyacentes (mínimos y máximos).

Al estudiar ambas muestras mediante el test de la U de Mann-Whitney se encontraron diferencias significativas en la variable Región lateral izquierda entre los dos grupos (sig. =0,000).

Rangos				
	GRUPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
Lat_Izquierda	Control	60	41,22	2473,00
	TOC	13	17,54	228,00
	Total	73		

Estadísticos de contraste ^a	
	Lat_Izquierda
U de Mann-Whitney	137,000
W de Wilcoxon	228,000
Z	-3,648
Sig. asintót. (bilateral)	,000
a. Variable de agrupación: GRUPO	

Región lateral derecha

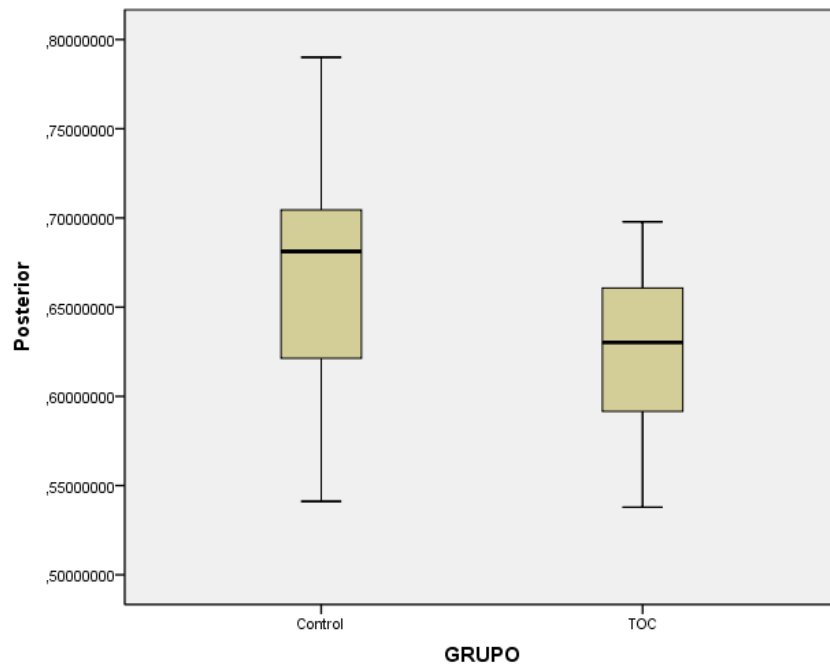


En el diagrama de cajas se observan diferencias en los valores de las medianas, cuartiles y valores adyacentes (mínimos y máximos).

Al estudiar ambas muestras mediante el test de la U de Mann-Whitney se encontraron diferencias significativas en la variable Región lateral derecha entre los dos grupos (sig. =0,002).

Rangos				
	GRUPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
Lat_Derecha	Control	60	40,53	2432,00
	TOC	13	20,69	269,00
	Total	73		

Estadísticos de contraste ^a	
	Lat_Derecha
U de Mann-Whitney	178,000
W de Wilcoxon	269,000
Z	-3,057
Sig. asintót. (bilateral)	,002
a. Variable de agrupación: GRUPO	

Posterior

En el diagrama de cajas se observan diferencias en los valores de las medianas, cuartiles y valores adyacentes (mínimos y máximos).

Al estudiar ambas muestras mediante el test de la U de Mann-Whitney se encontraron diferencias significativas en la variable Región posterior entre los dos grupos (sig. =0,015).

Rangos				
	GRUPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
Posterior	Control	60	39,82	2389,00
	TOC	13	24,00	312,00
	Total	73		

Estadísticos de contraste ^a	
	Posterior
U de Mann-Whitney	221,000
W de Wilcoxon	312,000
Z	-2,437
Sig. asintót. (bilateral)	,015
a. Variable de agrupación: GRUPO	

4.3 Relación entre la edad y los valores de complejidad.

Controles

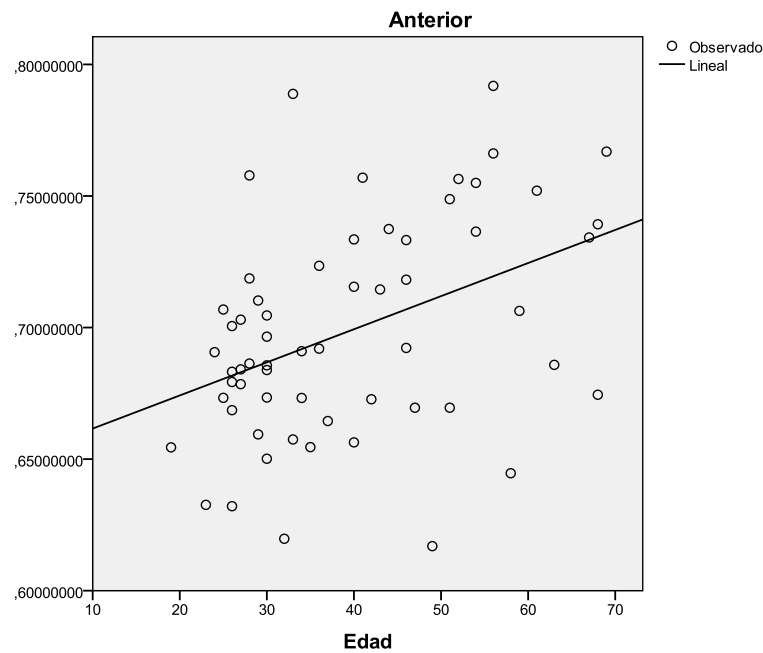
Se realizó un análisis de regresión lineal para estudiar la relación entre edad y los valores de complejidad de Lempel Ziv (a partir de ahora complejidad).

Tabla 19. Correlaciones en la muestra control.							
		Edad	Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_Derecha	Posterior
Edad	Correlación de Pearson	1	,413**	,344**	,440**	,409**	,334**
	Sig. (bilateral)		,001	,007	,000	,001	,009
	N	60	60	60	60	60	60
**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).							

Como puede comprobarse en este estudio preliminar mediante la correlación de Pearson, el signo de las pendientes de los coeficientes de correlación entre las variables edad y complejidad fue positivo, siendo además estadísticamente significativo en todas las regiones. Estos resultados nos señalan que existe una relación positiva entre ambas variables de modo que los valores de complejidad se elevan significativamente en función de la edad.

Anterior

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,001258 en la región anterior cada año ($p=0.001$).



Resumen del modelo en la región anterior.

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,413	,171	,157	,038
La variable independiente es Edad.			

ANOVA en la región anterior.

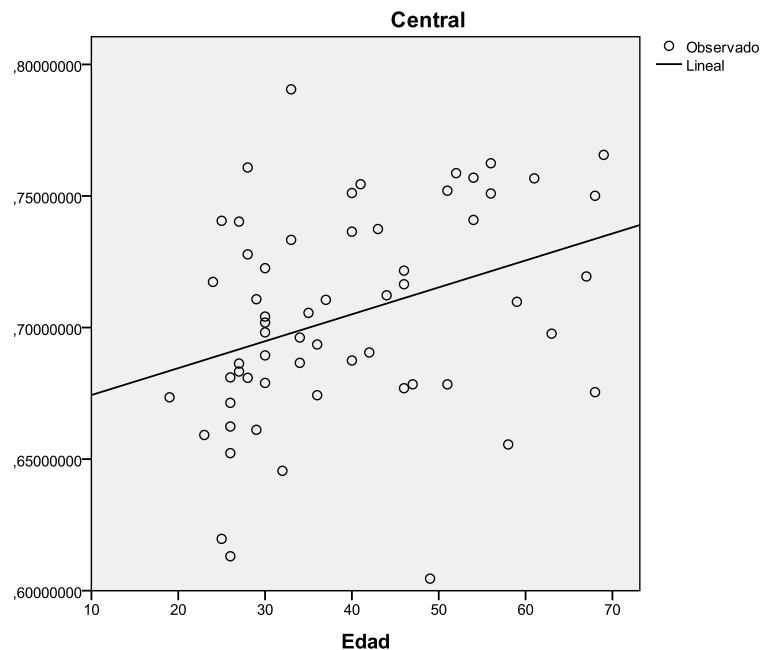
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,017	1	,017	11,962	,001
Residual	,083	58	,001		
Total	,100	59			
La variable independiente es Edad.					

Coefficientes en la región anterior.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico			
Edad	,001258	,000	,413	3,459	,001
(Constante)	,649023	,015		42,758	,000

Central

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,001023 en la región central cada año ($p=0.007$).



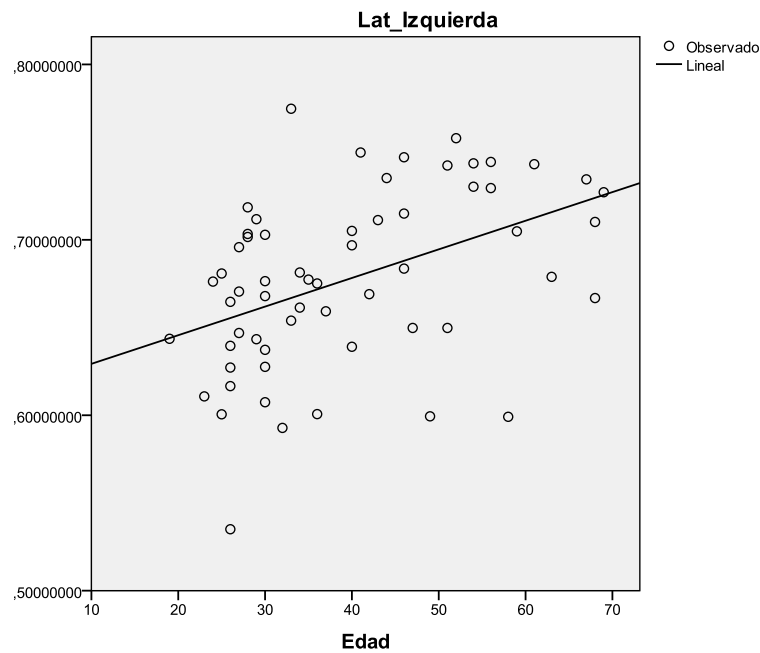
Resumen del modelo en la región central.			
R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,344	,119	,103	,038
La variable independiente es Edad.			

ANOVA en la región central.					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,011	1	,011	7,808	,007
Residual	,084	58	,001		
Total	,096	59			
La variable independiente es Edad.					

Coeficientes en la región central.					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
Edad	,001023	,000	,344	2,794	,007
(Constante)	,664107	,015		43,470	,000

Lateral izquierda

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,001632 en la región lateral izquierda cada año ($p=0.000$).



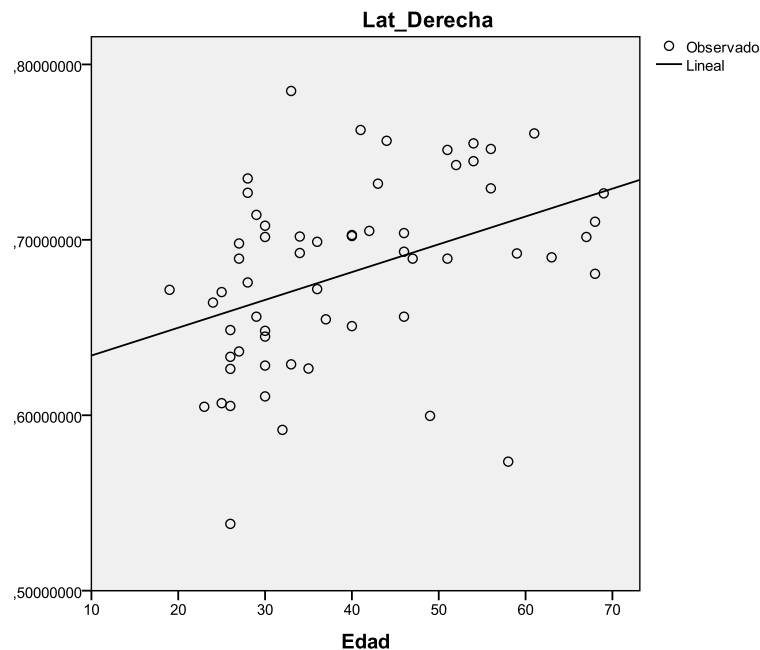
Resumen del modelo en la región lateral izquierda.			
R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,440	,193	,179	,046
La variable independiente es Edad.			

ANOVA en la región lateral izquierda.					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,029	1	,029	13,904	,000
Residual	,120	58	,002		
Total	,149	59			
La variable independiente es Edad.					

Coeficientes en la región lateral izquierda.					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
Edad	,001632	,000		,440	,000
(Constante)	,612990	,018		33,574	,000

Lateral derecha

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,001586 en la región lateral derecha cada año ($p=0.001$).



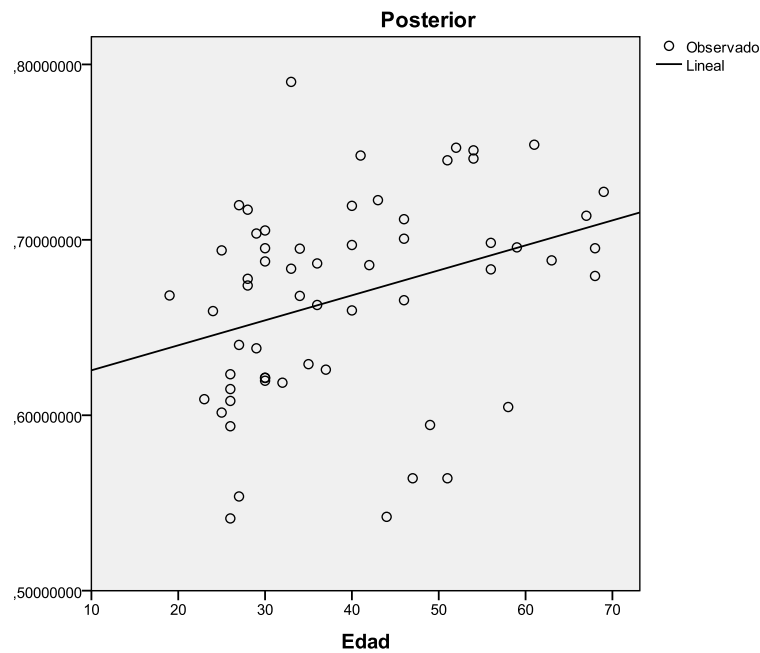
Resumen del modelo en la región lateral derecha.			
R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,409	,167	,153	,048
La variable independiente es Edad.			

ANOVA en la región lateral derecha.					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,027	1	,027	11,618	,001
Residual	,136	58	,002		
Total	,163	59			
La variable independiente es Edad.					

Coeficientes en la región lateral derecha.					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
Edad	,001586	,000		,409	,001
(Constante)	,618175	,019		31,850	,000

Posterior

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,001425 en la región posterior cada año ($p=0.009$).



Resumen del modelo en la región posterior.

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,334	,112	,097	,055
La variable independiente es Edad.			

ANOVA en la región posterior.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,022	1	,022	7,306	,009
Residual	,175	58	,003		
Total	,197	59			
La variable independiente es Edad.					

Coefficientes en la región posterior.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico			
Edad	,001425	,001	,334	2,703	,009
(Constante)	,611371	,022		27,802	,000

TOC

La tabla 20 muestra los datos estadísticos descriptivos de las variables edad, YBOCS, edad de inicio del trastorno y los valores de complejidad de las 5 regiones en las que se agrupó la corteza cerebral.

Tabla 20. Estadísticos descriptivos de la muestra TOC.					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	13	23	65	39,08	13,419
YBOCS	13	16	36	25,38	7,171
Edad inicio trastorno	13	13	26	19,31	3,881
Anterior	13	,6154394	,7344324	,664856322	,0390343212
Central	13	,6164182	,7258861	,674887658	,0382461327
Lat_Izquierda	13	,5417191	,6814566	,613171037	,0420570487
Lat_derecha	13	,5494926	,7161709	,627107262	,0489690573
Posterior	13	,5378626	,6978741	,627433358	,0464822689

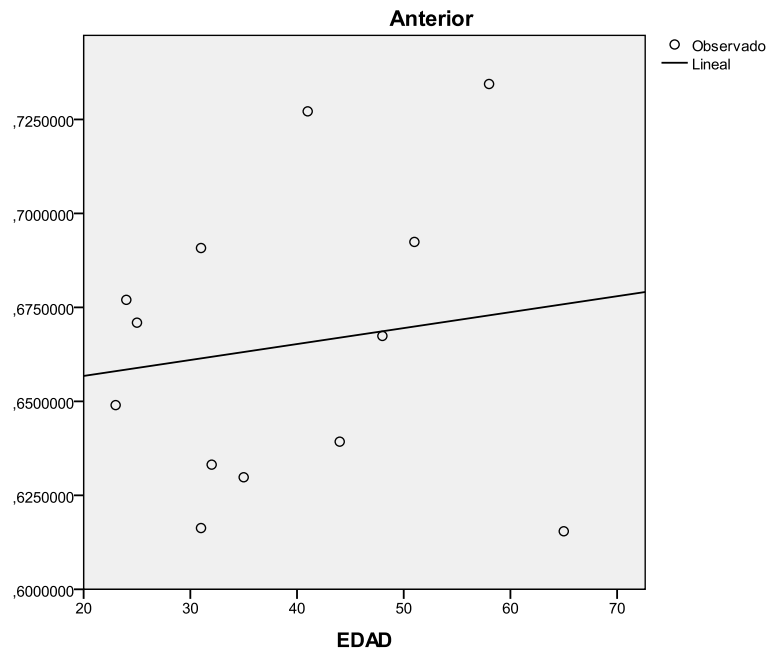
Se realizó un análisis de regresión lineal para estudiar la relación entre edad y los valores de complejidad.

Tabla 21. Correlaciones en la muestra TOC							
		EDAD	Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_derecha	Posterior
EDAD	Correlación de Pearson	1	,146	,671(*)	,730(**)	,676(*)	,646(*)
	Sig. (bilateral)		,634	,012	,005	,011	,017
	N	13	13	13	13	13	13
* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).							
** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).							

La tabla 21 muestra los coeficientes de correlación entre las variables edad y los valores de complejidad de las 5 regiones cerebrales. Como puede comprobarse en este estudio preliminar mediante la correlación de Pearson, los coeficientes son significativos en las regiones central, lateral izquierda, lateral derecha y posterior, pero no en la región anterior. En todas las regiones, el signo de la recta fue positivo. Estos resultados nos señalan que existe una relación positiva entre ambas variables de modo que los valores de complejidad se elevan significativamente (en las regiones central, laterales y posterior) en función de la edad.

Anterior

La regresión lineal no es estadísticamente significativa, $b=0,000424$, $p=0.634$. La nube de puntos tampoco permite sugerir otros modelos no lineales para explicar la relación de la complejidad anterior y la edad.



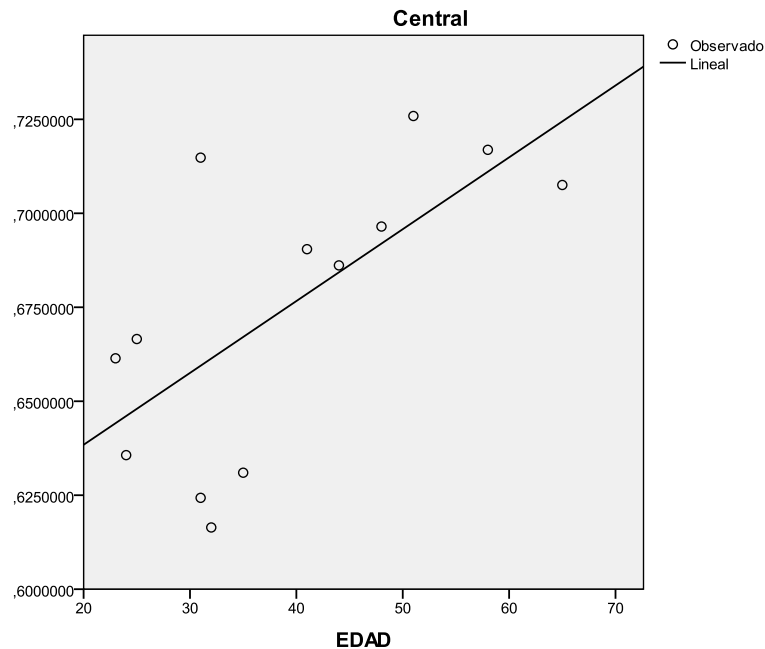
Resumen del modelo en la región anterior			
R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,146	,021	-,068	,040
La variable independiente es EDAD.			

ANOVA en la región anterior					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,000	1	,000	,239	,634
Residual	,018	11	,002		
Total	,018	12			
La variable independiente es EDAD.					

Coeficientes en la región anterior					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
EDAD	,000424	,001	,146	,489	,634
(Constante)	,648277	,036		18,157	,000

Central

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,001912 en la región central cada año ($p=0.012$).



Resumen del modelo región central

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,671	,450	,400	,030
La variable independiente es EDAD.			

ANOVA región central

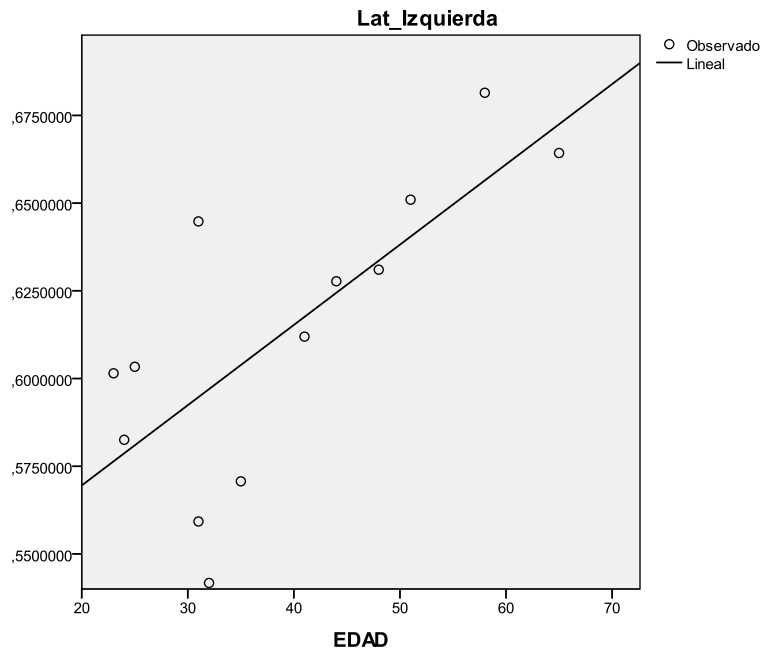
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,008	1	,008	8,998	,012
Residual	,010	11	,001		
Total	,018	12			
La variable independiente es EDAD.					

Coefficientes región central

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
EDAD	,001912	,001	,671	3,000	,012
(Constante)	,600182	,026		22,885	,000

Lateral izquierdo

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,002288 en la región lateral izquierda cada año ($p=0.005$).

**Resumen del modelo región lateral izquierda**

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,730	,533	,490	,030
La variable independiente es EDAD.			

ANOVA región lateral izquierda

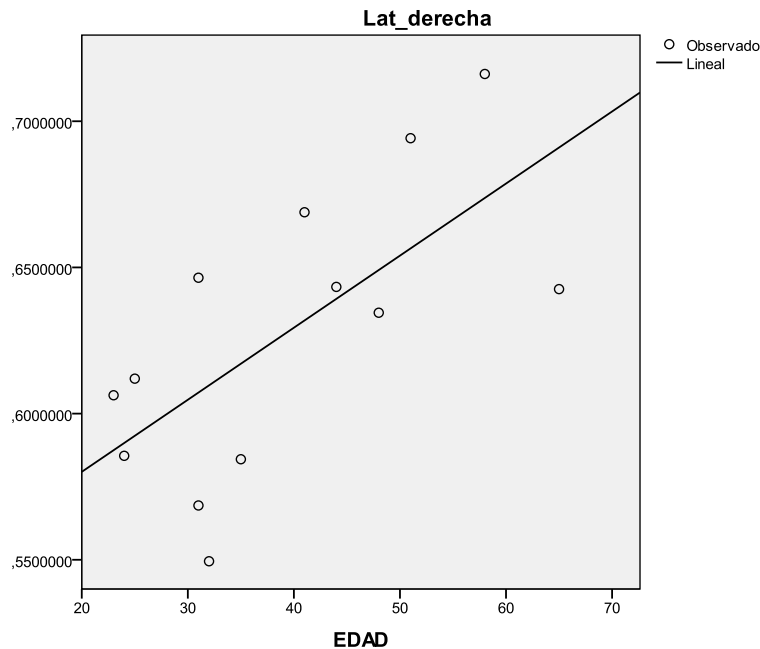
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,011	1	,011	12,547	,005
Residual	,010	11	,001		
Total	,021	12			
La variable independiente es EDAD.					

Coefficientes región lateral izquierda

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
EDAD	,002288	,001	,730	3,542	,005
(Constante)	,523772	,027		19,708	,000

Lateral derecho

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,002465 en la región lateral derecha cada año ($p=0.011$).



. Resumen del modelo región lateral derecha

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,676	,456	,407	,038

La variable independiente es EDAD.

ANOVA región lateral derecha

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,013	1	,013	9,234	,011
Residual	,016	11	,001		
Total	,029	12			

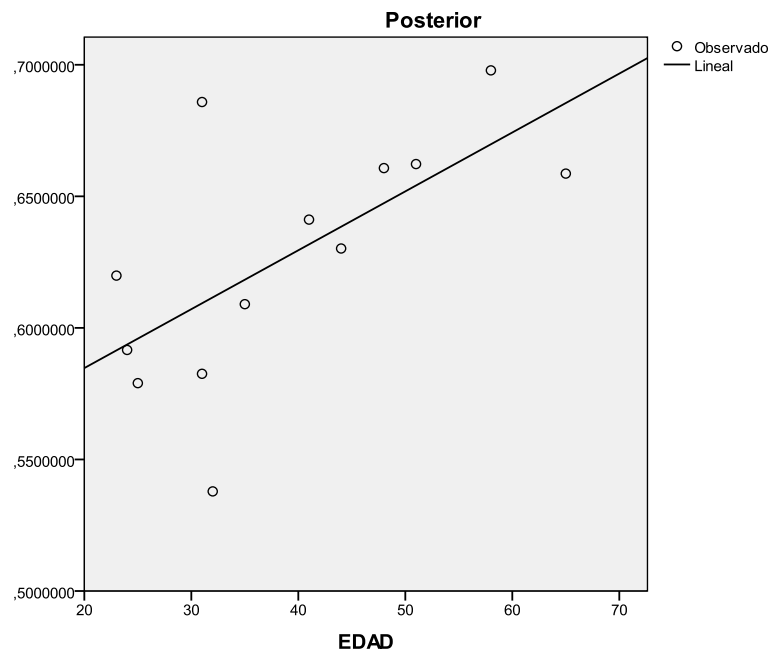
La variable independiente es EDAD.

Coefficientes región lateral derecha

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
EDAD	,002465	,001	,676	3,039	,011
(Constante)	,530775	,033		15,900	,000

Posterior

La regresión lineal es positiva, aumentando la complejidad 0,002239 en la región posterior cada año ($p=0.017$).



Resumen del modelo región posterior			
R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación
,646	,418	,365	,037
La variable independiente es EDAD.			

ANOVA región posterior					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,011	1	,011	7,889	,017
Residual	,015	11	,001		
Total	,026	12			
La variable independiente es EDAD.					

Coeficientes región posterior					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
EDAD	,002239	,001	,646	2,809	,017
(Constante)	,539959	,033		16,464	,000

4.4 Comparación de las rectas de regresión de los Controles y los TOC.

Realizamos una comparación entre las rectas de regresión de ambos mediante una regresión lineal múltiple, en la que las variables independientes eran la edad y el grupo (control, TOC), y las dependientes las complejidades de las distintas regiones cerebrales.

Este análisis nos permitió ver cómo se comportaba la complejidad en función de la edad y de la pertenencia al grupo control o al grupo TOC.

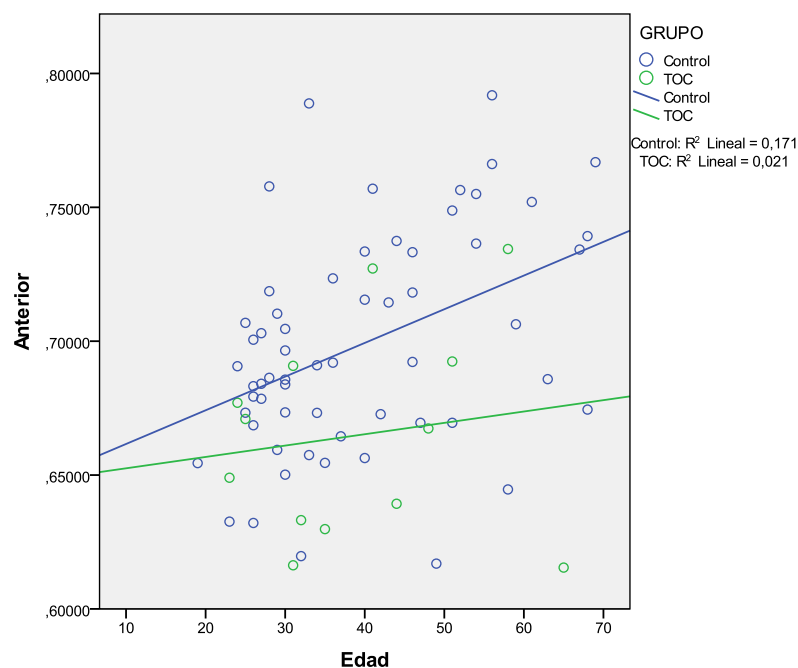
Región Anterior

Como vemos por cada año la complejidad aumenta en 0,001 (promedio) tanto en controles como en sujetos en la región anterior. Además, la complejidad de los sujetos que pertenecen al grupo TOC es 0,033 menor que los controles (promedio).

Resumen del modelo				
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,467 ^a	,218	,196	,03822999
a. Variables predictoras: (Constante), GRUPO, Edad				

ANOVA ^b						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,029	2	,014	9,764	,000 ^a
	Residual	,102	70	,001		
	Total	,131	72			
a. Variables predictoras: (Constante), GRUPO, Edad						
b. Variable dependiente: Anterior						

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,688	,020		34,872	,000
	Edad	,001	,000	,353	3,338	,001
	GRUPO	-,033	,012	-,302	-2,855	,006



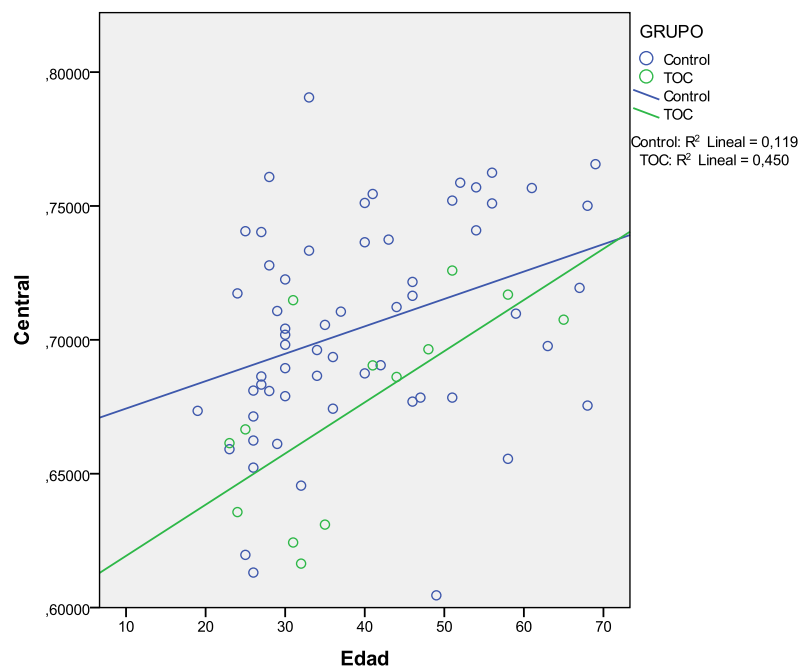
Región central

Por cada año la complejidad aumenta en 0,001 tanto en controles como en sujetos en la región central. Además, la complejidad de los sujetos que pertenecen al grupo TOC es 0,029 menor que los controles.

Resumen del modelo				
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,471 ^a	,222	,200	,03690145
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO				

ANOVA ^b						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,027	2	,014	9,987	,000 ^a
	Residual	,095	70	,001		
	Total	,123	72			
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO						
b. Variable dependiente: Central						

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,687	,019		36,102	,000
	GRUPO	-,029	,011	-,272	-2,581	,012
	Edad	,001	,000	,381	3,617	,001
a. Variable dependiente: Central						



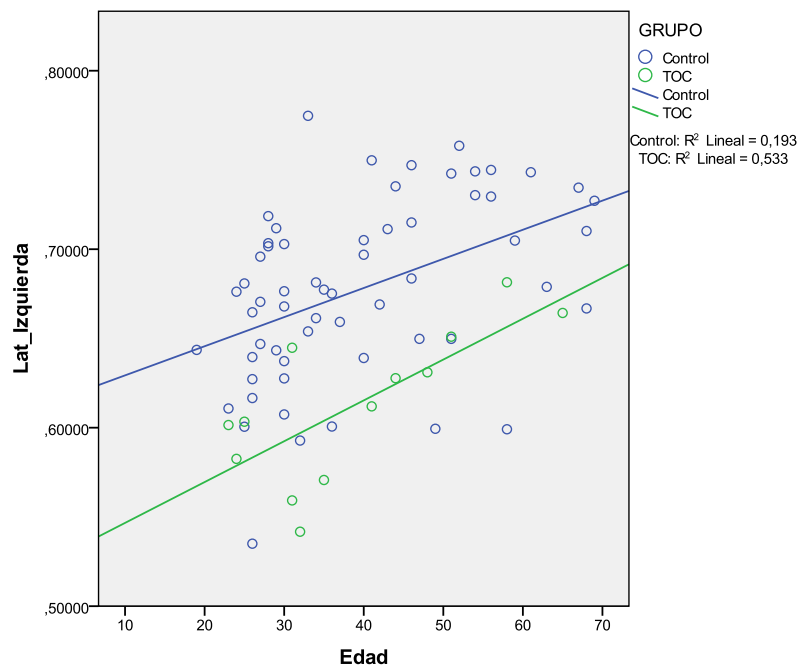
Región lateral izquierda

Por cada año la complejidad aumenta en 0,002 tanto en controles como en sujetos en la región lateral izquierda. Además, la complejidad de los sujetos que pertenecen al grupo TOC es 0,064 menor que los controles.

Resumen del modelo				
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,624 ^a	,389	,372	,04326100
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO				

ANOVA ^b						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,084	2	,042	22,312	,000 ^a
	Residual	,131	70	,002		
	Total	,215	72			
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO						
b. Variable dependiente: Lat_Izquierda						

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,672	,022		30,114	,000
	GRUPO	-,064	,013	-,448	-4,800	,000
	Edad	,002	,000	,428	4,587	,000
a. Variable dependiente: Lat_Izquierda						



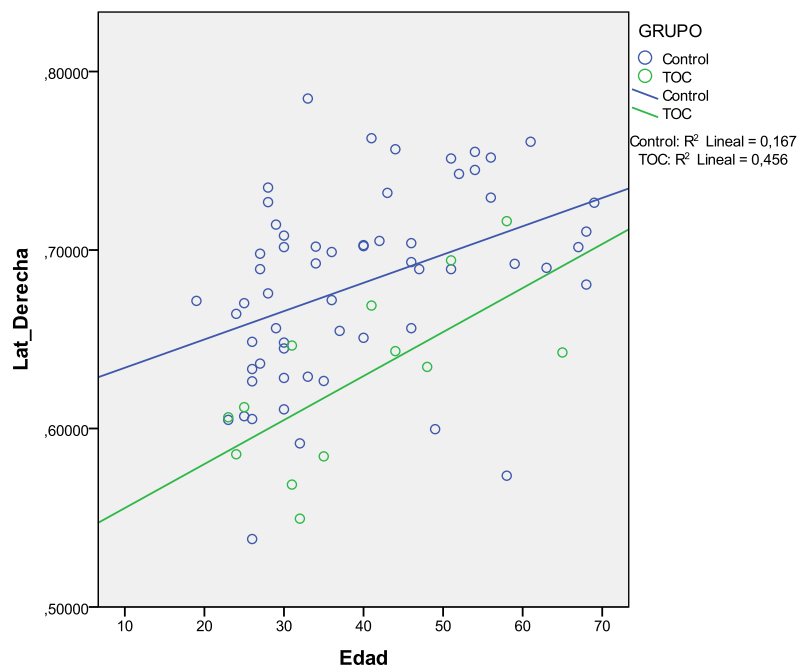
Región lateral derecha

Por cada año la complejidad aumenta en 0,002 tanto en controles como en sujetos en la región lateral izquierda. Además, la complejidad de los sujetos que pertenecen al grupo TOC es 0,053 menor que los controles.

Resumen del modelo				
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,560 ^a	,313	,294	,04675255
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO				

ANOVA ^b						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,070	2	,035	15,964	,000 ^a
	Residual	,153	70	,002		
	Total	,223	72			
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO						
b. Variable dependiente: Lat_Derecha						

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,665	,024		27,581	,000
	GRUPO	-,053	,014	-,367	-3,703	,000
	Edad	,002	,000	,418	4,223	,000
a. Variable dependiente: Lat_Derecha						



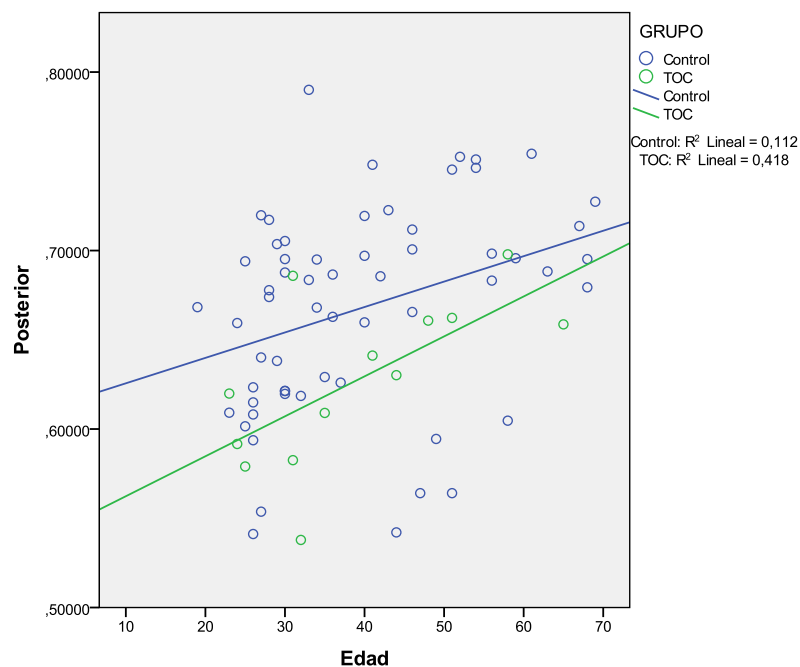
Posterior

Por cada año la complejidad aumenta en 0,002 tanto en controles como en sujetos en la región lateral izquierda. Además, la complejidad de los sujetos que pertenecen al grupo TOC es 0,040 menor que los controles.

Resumen del modelo				
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,452 ^a	,204	,181	,05221256
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO				

ANOVA ^b						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,049	2	,024	8,968	,000 ^a
	Residual	,191	70	,003		
	Total	,240	72			
a. Variables predictoras: (Constante), Edad, GRUPO						
b. Variable dependiente: Posterior						

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,646	,027		23,962	,000
	GRUPO	-,040	,016	-,264	-2,476	,016
	Edad	,002	,000	,363	3,406	,001
a. Variable dependiente: Posterior						

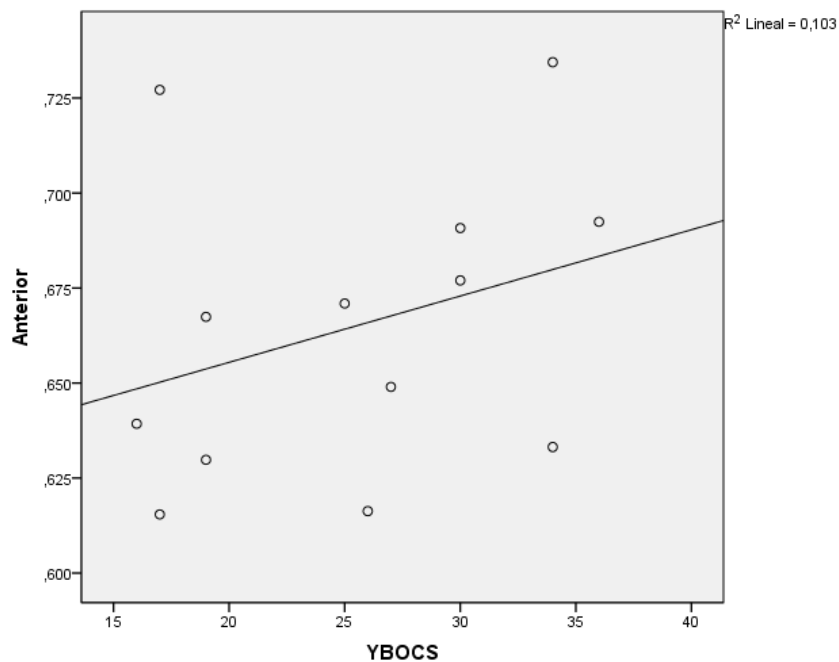


4.5 Relación entre los valores de la YBOCS y la complejidad.

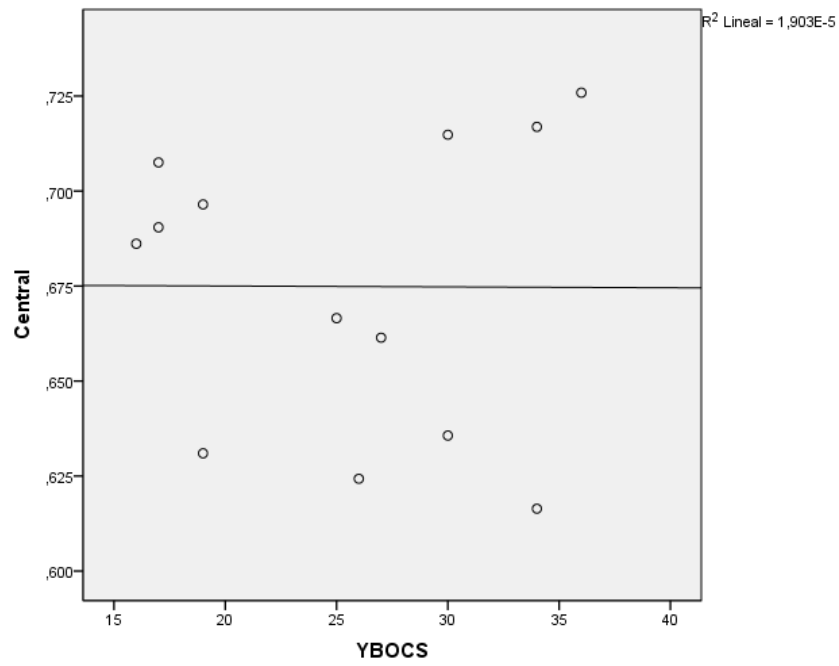
Estudiamos la posible existencia de una relación entre los valores de la YBOCS y los valores de la complejidad. En ninguna de las 5 regiones cerebrales los resultados fueron estadísticamente significativos, pudiéndose observar que los signos que las rectas eran además distintos. Estos resultados nos indican que en ninguna de las distintas regiones cerebrales la puntuación de la YBOCS parecía guardar relación con los valores de complejidad.

Tabla 22. Correlaciones entre YBOCS y complejidad							
		EDAD	Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_derecha	Posterior
YBOCS	Correlación de Pearson	-,186	,320	-,004	-,019	,056	-,052
	Sig. (bilateral)	,544	,286	,989	,952	,855	,865
	N	13	13	13	13	13	13

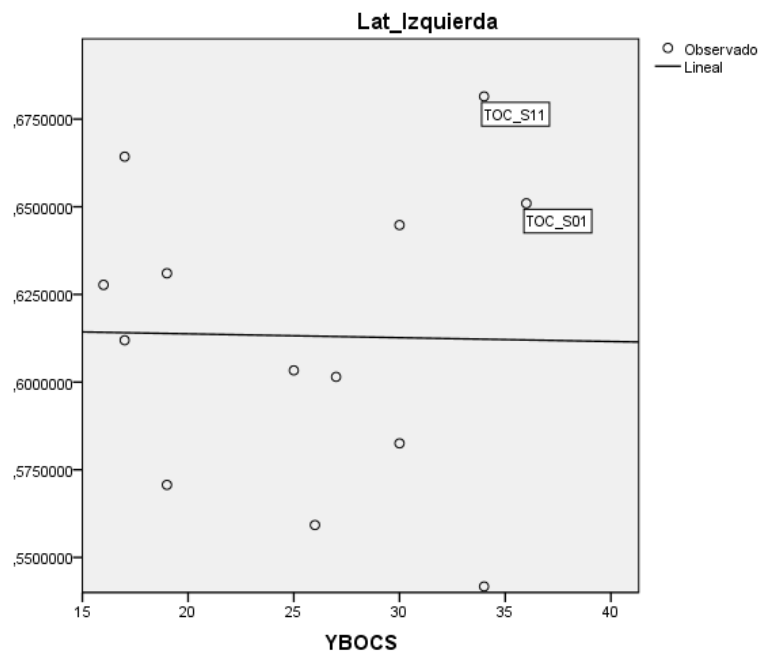
Región Anterior



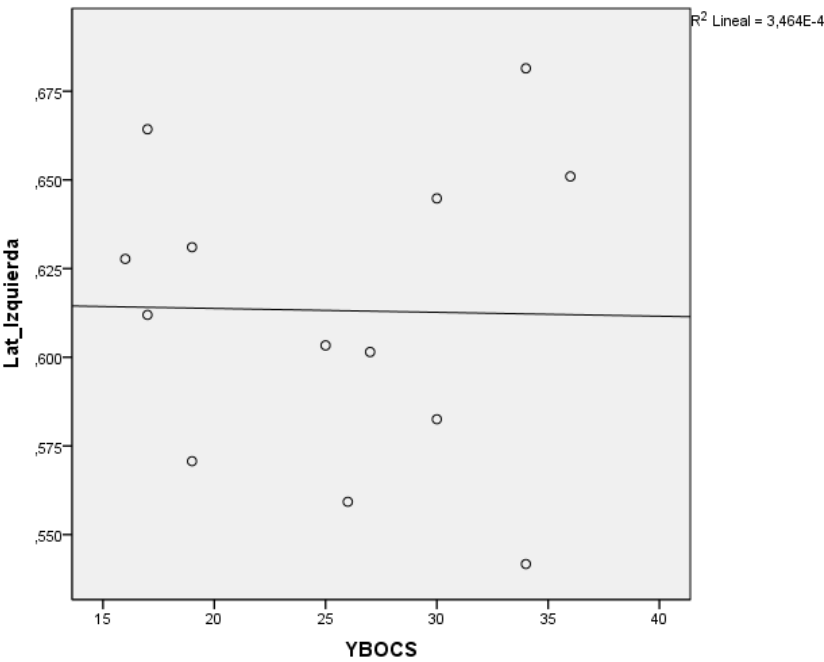
Región central



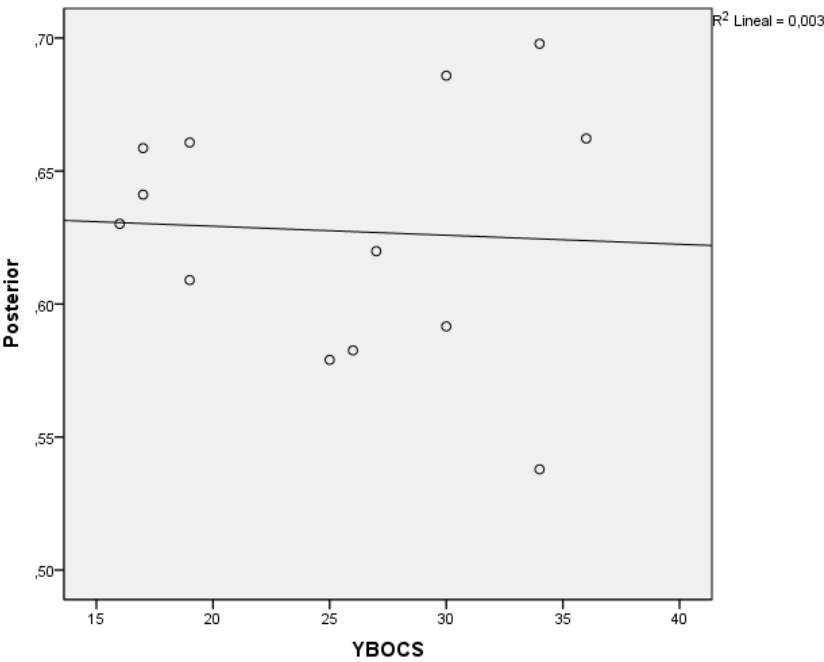
Región lateral izquierda



Región lateral izquierda



Posterior



4.6 Correlaciones entre las distintas regiones cerebrales.

Estudiamos mediante correlación lineal las relaciones entre las complejidades de las distintas regiones cerebrales. En los controles obtuvimos resultados significativos en todas las regiones, mientras que en el grupo de los TOC, las correlaciones de la región anterior fueron significativas en la región central y lateral derecha pero no en las regiones lateral izquierda y posterior.

Tabla 23. Correlaciones entre las complejidad de las distintas regiones cerebrales

Tabla 23. Correlaciones entre las complejidad de las distintas regiones cerebrales							
GRUPO			Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_Derecha	Posterior
Control (n=60)	Anterior	Correlación de Pearson	1	,844**	,862**	,858**	,672**
		Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000
	Central	Correlación de Pearson	,844**	1	,861**	,809**	,761**
		Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000
	Lat_Izquierda	Correlación de Pearson	,862**	,861**	1	,891**	,754**
		Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000
	Lat_Derecha	Correlación de Pearson	,858**	,809**	,891**	1	,691**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000
	Posterior	Correlación de Pearson	,672**	,761**	,754**	,691**	1
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	
TOC (n=13)	Anterior	Correlación de Pearson	1	,559*	,498	,720**	,540
		Sig. (bilateral)		,047	,083	,005	,057
	Central	Correlación de Pearson	,559*	1	,957**	,927**	,904**
		Sig. (bilateral)	,047		,000	,000	,000
	Lat_Izquierda	Correlación de Pearson	,498	,957**	1	,911**	,914**
		Sig. (bilateral)	,083	,000		,000	,000
	Lat_Derecha	Correlación de Pearson	,720**	,927**	,911**	1	,873**
		Sig. (bilateral)	,005	,000	,000		,000
	Posterior	Correlación de Pearson	,540	,904**	,914**	,873**	1
		Sig. (bilateral)	,057	,000	,000	,000	
**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).							
*. La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).							

4.7 Asimetría derecha-izquierda

Estudiamos la existencia de diferencias en las distribuciones de los valores de complejidad en las regiones laterales derechas e izquierdas de los grupos control y TOC, para lo cual, empleamos la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Los resultados nos muestran que las variables comparadas (complejidad derecha e izquierda) no difieren significativamente en los controles pero sí en los TOC.

Rangos en el grupo control				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
Lat_Derecha - Lat_Izquierda	Rangos negativos	24 ^a	30,67	736,00
	Rangos positivos	36 ^b	30,39	1094,00
	Empates	0 ^c		
	Total	60		
a. Lat_Derecha < Lat_Izquierda b. Lat_Derecha > Lat_Izquierda c. Lat_Derecha = Lat_Izquierda				

Estadísticos de contraste en el grupo control ^{b,c}	
	Lat_Derecha - Lat_Izquierda
Z	-1,318 ^a
Sig. asintót. (bilateral)	,188
a. Basado en los rangos negativos. b. GRUPO = Control c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon	

Rangos en el grupo TOC				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
Lat_Derecha - Lat_Izquierda	Rangos negativos	1 ^a	10,00	10,00
	Rangos positivos	12 ^b	6,75	81,00
	Empates	0 ^c		
	Total	13		
a. Lat_Derecha < Lat_Izquierda b. Lat_Derecha > Lat_Izquierda c. Lat_Derecha = Lat_Izquierda				

Estadísticos de contraste en el grupo TOC ^{b,c}	
	Lat_Derecha - Lat_Izquierda
Z	-2,481 ^a
Sig. asintót. (bilateral)	,013
a. Basado en los rangos negativos. b. GRUPO = TOC c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon	

Posteriormente estudiamos la existencia de diferencias entre las dos rectas de correlación de las regiones laterales derecha e izquierda entre los grupos TOC y control.

Para ello calculamos en primer lugar los dos coeficientes de correlación.

Correlaciones				
GRUPO			Lat_Izquierda	Lat_Derecha
Control	Lat_Izquierda	Correlación de Pearson	1	,891**
		Sig. (bilateral)		,000
		N	60	60
TOC	Lat_Izquierda	Correlación de Pearson	1	,911**
		Sig. (bilateral)		,000
		N	13	13
**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).				

Mediante la macro ¡CI2R estudiamos la significación de la diferencia entre dos coeficientes de correlación.

Macro !CI2R V2009.04.27 (c)JM.Domenech CONFIDENCE INTERVAL FOR COMPARING TWO PEARSON CORRELATIONS		
Control	R1 = 0.981	
	N1 = 60	
TOC	R0 = 0.911	
	N0 = 13	
Difference	R1-R0= 0,07000	
95% CI of R1-R0	0,11757 to 0,89805	
Significance (two-sided test)	Z= 2,30	p= ,021195

Como se observa obtenemos una diferencia de 0.07 entre ambos coeficientes que es estadísticamente significativa.

4.8 Curvas ROC de la complejidad cerebral en el diagnóstico del TOC.

Las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) nos aportan un rápido resumen visual de la exactitud diagnóstica de una prueba a través de los índices de sensibilidad y especificidad.

La sensibilidad se calcula mediante la proporción de diagnósticos positivos obtenidos al aplicar una determinada prueba diagnóstica en una población de sujetos con la enfermedad a estudiar. Estadísticamente es la probabilidad (condicional) de que la prueba dé resultado positivo en los sujetos que presentan la enfermedad (480).

Sensibilidad: $Se = VP/(VP + FN)$,

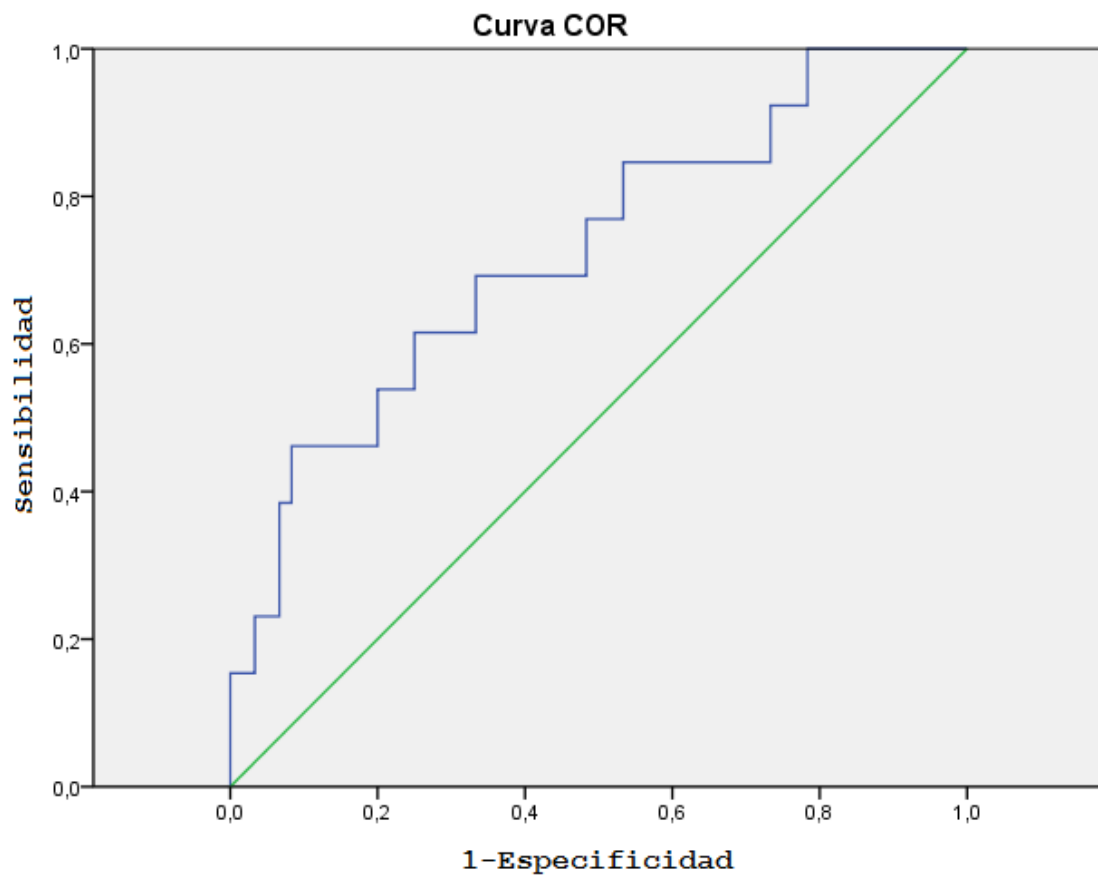
La especificidad es la proporción de diagnósticos negativos obtenidos al aplicar la prueba diagnóstica en una población de sujetos con la enfermedad a estudiar. Estadísticamente es la probabilidad (condicional) de que la prueba dé negativo en los sujetos que no presentan la enfermedad (480).

Especificidad: $Es = VN/(VN + FP)$

La sensibilidad y la especificidad nos aportan una medida de la exactitud de la prueba, dependiendo del punto de corte a partir del cual establezcamos el diagnóstico. Las curvas ROC son una representación global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. De este modo, cuanto mayor sea el área bajo la curva (AROC), mejor será la prueba diagnóstica. La máxima exactitud se corresponde al valor de $AROC = 1$: sería una prueba con una discriminación diagnóstica perfecta ($Se=1$, $Es=1$). Por otro lado un valor de 0.5 indica que la prueba no posee ninguna discriminación diagnóstica: existe probabilidad de 0'5 de diagnosticar correctamente tanto a un sujeto enfermo como a uno no enfermo.

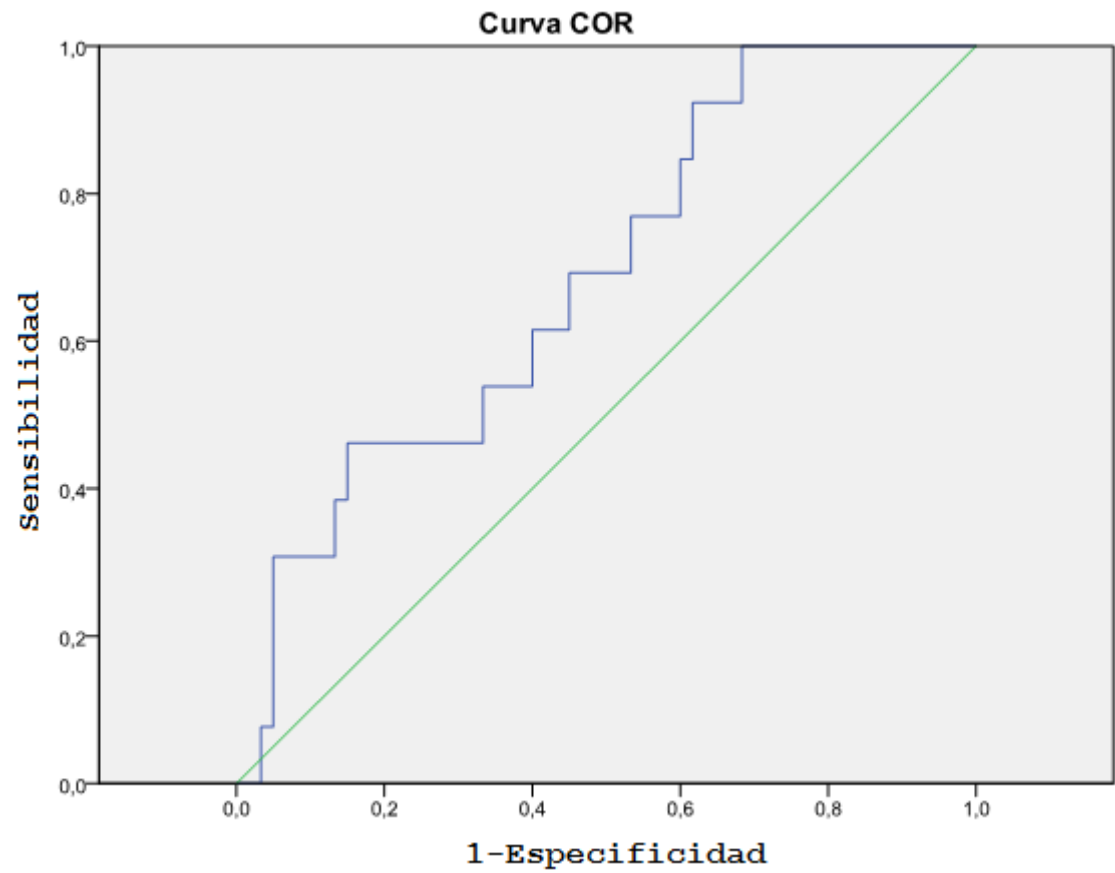
En nuestro caso, la curva ROC nos va a informar sobre la capacidad de la LZC cerebral para discriminar entre los sujetos control y los TOC. Para ello estudiamos el comportamiento de la sensibilidad y la especificidad de la LZC en cada región cerebral.

Región Anterior



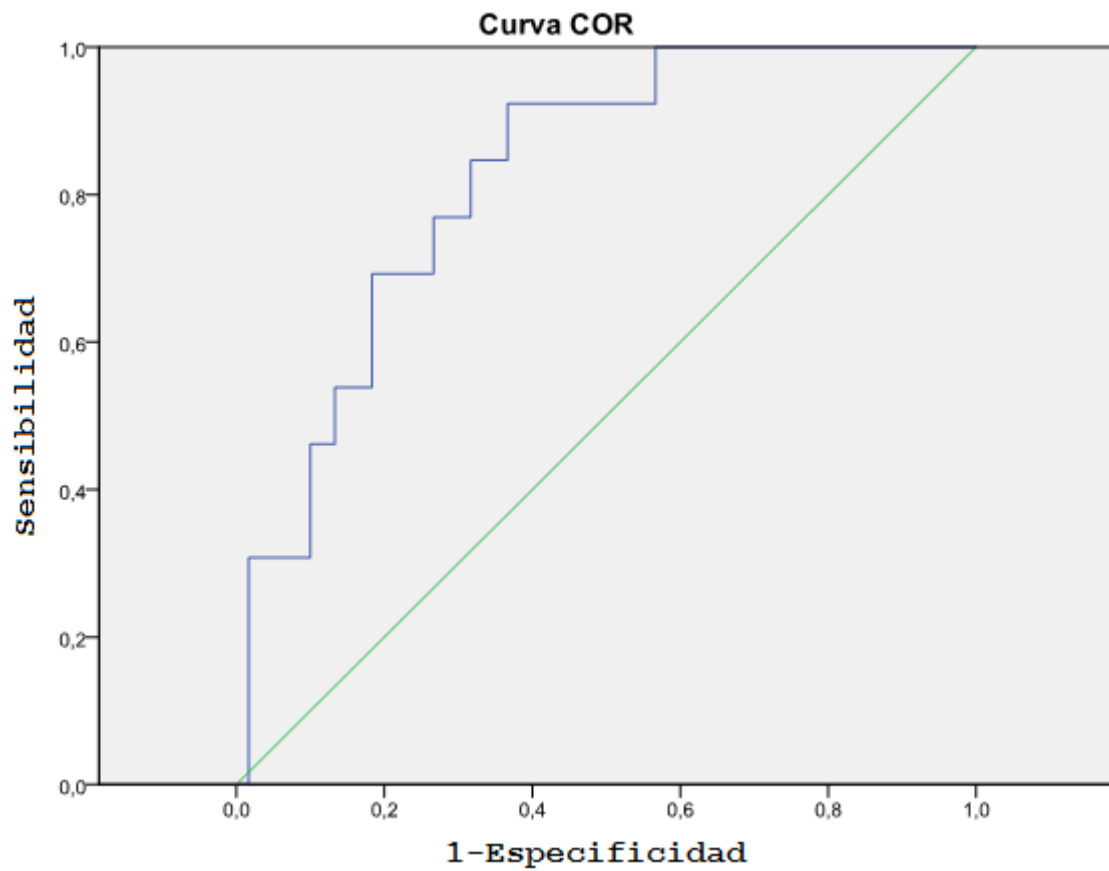
Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: Anterior				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,726	,080	,011	,568	,883
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Región Central



Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: Central				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,686	,076	,037	,537	,835
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Región lateral izquierda



Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: Lat_Izquierda				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,824	,055	,000	,717	,932
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

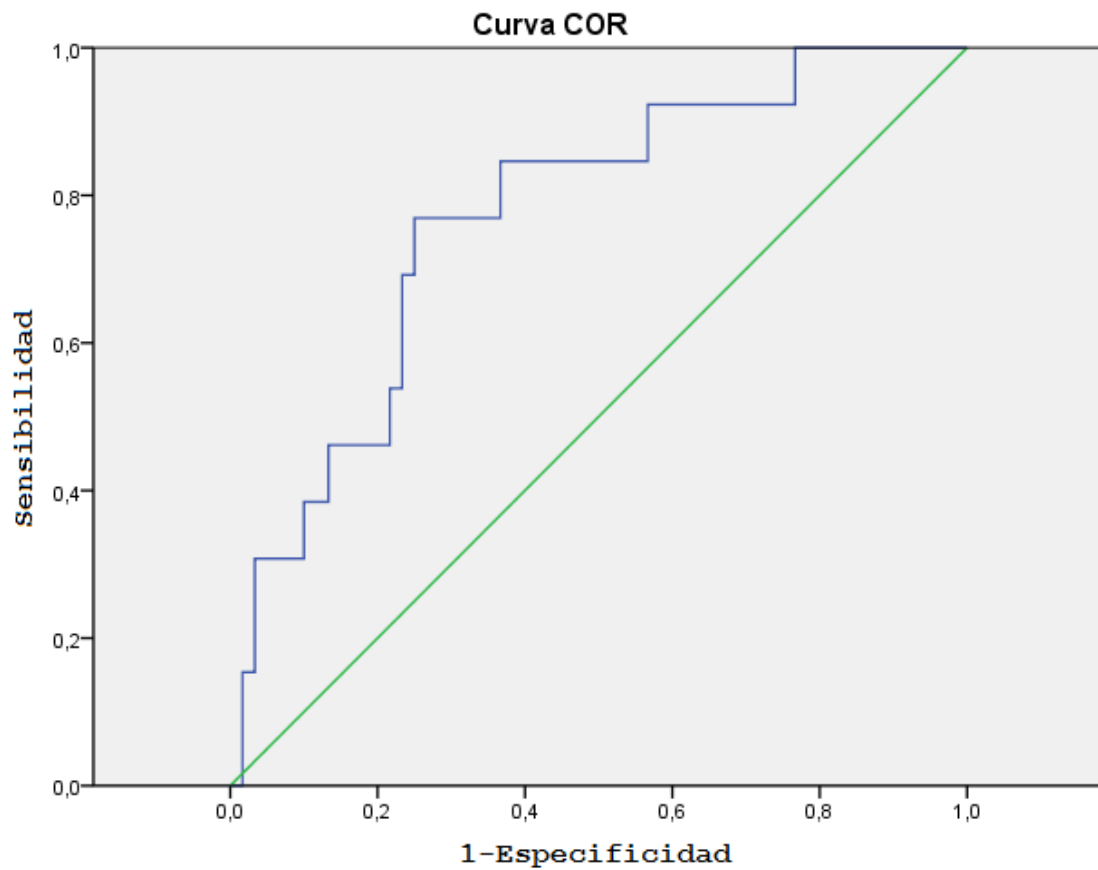
Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: Lat_Izquierda

Positivo si es menor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000000000	,000	,000
,5383673700	,000	,017
,5504832700	,077	,017
,5649710500	,154	,017
,5766130000	,231	,017
,5876582000	,308	,017
,5959515150	,308	,033
,5992539650	,308	,050
,5999607300	,308	,067
,6005899300	,308	,083
,6010674000	,308	,100
,6024158650	,385	,100
,6053798450	,462	,100
,6090842450	,462	,117
,6113484650	,462	,133
,6142756500	,538	,133
,6219007000	,538	,150
,6273957000	,538	,167
,6276622300	,538	,183
,6293773800	,615	,183
,6341586500	,692	,183
,6381678000	,692	,200
,6393084000	,692	,217
,6414598500	,692	,233
,6434700000	,692	,250
,6441873500	,692	,267
,6458385350	,769	,267
,6483311850	,769	,283
,6503750000	,769	,317
,6524601300	,846	,317
,6566004300	,846	,333
,6603153000	,846	,350
,6628253000	,846	,367
,6644655800	,923	,367
,6657302800	,923	,383
,6673645500	,923	,400
,6684745500	,923	,417

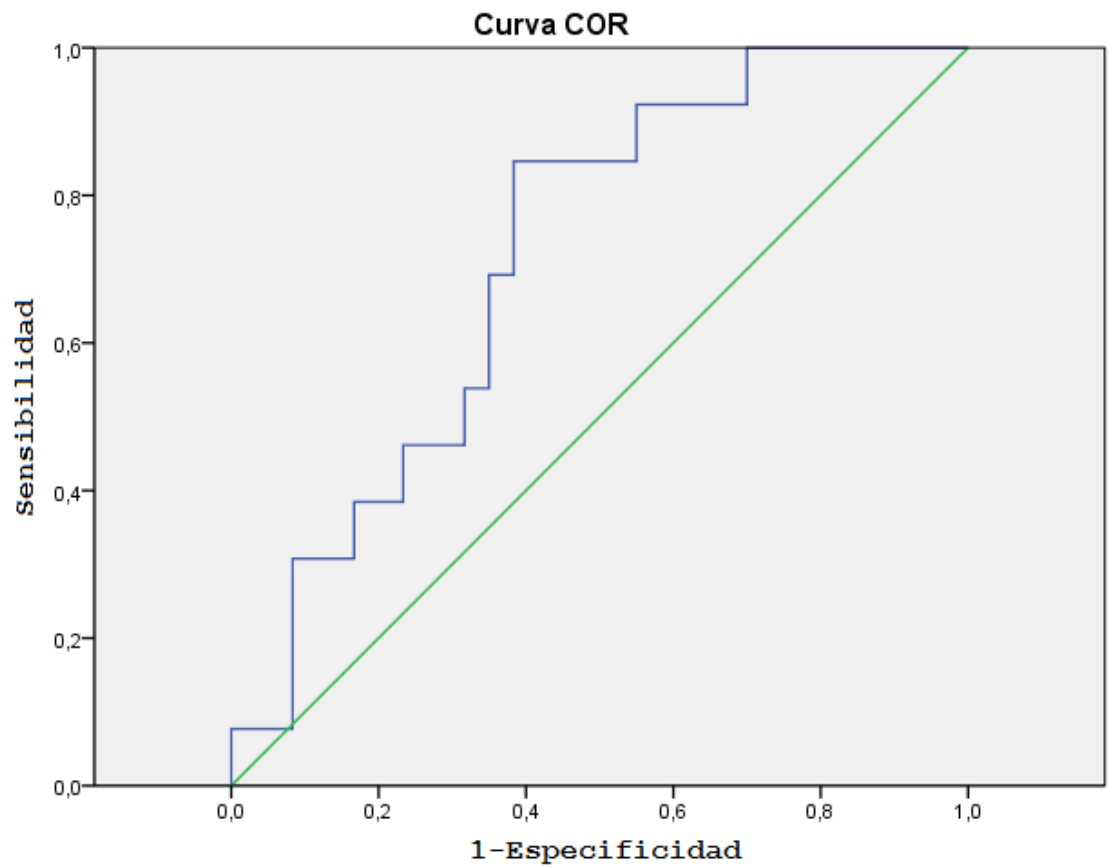
,6697700000	,923	,433
,6728213150	,923	,450
,6756627850	,923	,467
,6763164700	,923	,483
,6768901350	,923	,500
,6781251350	,923	,517
,6798614750	,923	,533
,6810964750	,923	,550
,6814182850	,923	,567
,6825282850	1,000	,567
,6897117750	1,000	,583
,6963571900	1,000	,600
,6992604150	1,000	,617
,7022500000	1,000	,633
,7031150000	1,000	,650
,7041000000	1,000	,667
,7049632000	1,000	,683
,7076391250	1,000	,700
,7107259250	1,000	,717
,7115100000	1,000	,733
,7133650000	1,000	,750
,7167507500	1,000	,767
,7228345500	1,000	,783
,7283232000	1,000	,800
,7298944000	1,000	,817
,7323800000	1,000	,833
,7348500000	1,000	,850
,7388000000	1,000	,867
,7427500000	1,000	,883
,7433650000	1,000	,900
,7440070000	1,000	,917
,7457370000	1,000	,933
,7484300000	1,000	,950
,7538650000	1,000	,967
,7663350000	1,000	,983
1,0000000000	1,000	1,000

Región Lateral Derecha



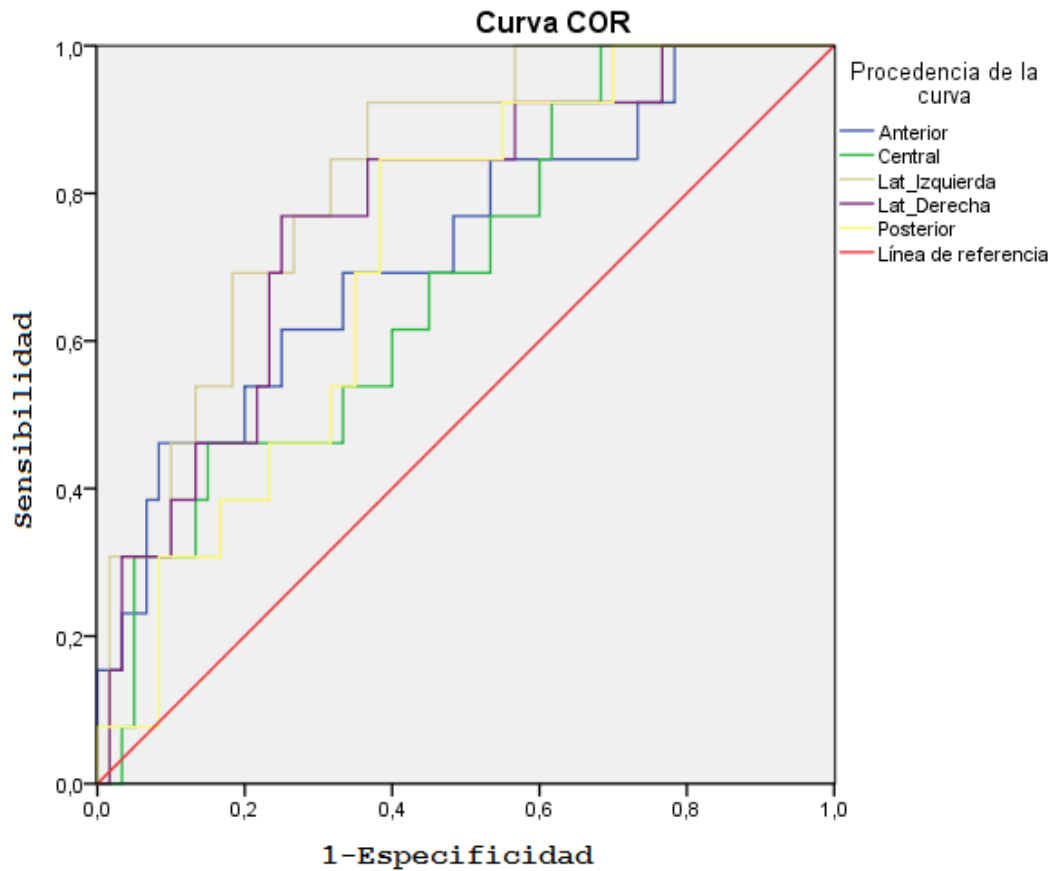
Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: Lat_Derecha				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,772	,069	,002	,636	,907
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Región Posterior



Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: Posterior				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,717	,068	,015	,584	,849
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Resumen de las distintas curvas



Área bajo la curva					
Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Anterior	,726	,080	,011	,568	,883
Central	,686	,076	,037	,537	,835
Lat_Izquierda	,824	,055	,000	,717	,932
Lat_Derecha	,772	,069	,002	,636	,907
Posterior	,717	,068	,015	,584	,849
a. Bajo el supuesto no paramétrico					
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5					

Discusión

Históricamente la psiquiatría ha tenido, a diferencia de otras especialidades médicas, más dificultades para incorporar las técnicas complementarias en su práctica habitual, como serían los análisis o la neuroimagen. Pese a que el uso extendido de las clasificaciones internacionales ha conseguido homogeneizar nuestros diagnósticos, sigue siendo imperioso incorporar herramientas objetivas tanto en la práctica clínica como en la investigación.

El empleo de estas técnicas complementarias nos permitiría aumentar nuestro conocimiento de la neurobiología de los trastornos mentales, un hecho clave para perfeccionar nuestra capacidad de diagnóstico e identificar futuros objetivos de tratamiento y con todo ello, mejorar el pronóstico de los pacientes.

La ingente investigación neurofisiológica realizada hasta la fecha ha aportado abundante información, si bien los resultados tenían las limitaciones propias del análisis espectral. Es por esto que cobra especial interés el empleo de los métodos de análisis no lineal en las señales biomédicas (MEG en nuestro caso), ya que éste puede ayudar a caracterizar mejor la fisiopatología de las distintas enfermedades, e incluso, ayudar a su detección (418).

Así pues, con la intención de contribuir a la aproximación de la psiquiatría a sus fundamentos biológicos, en el presente trabajo empleamos una herramienta que poco a poco se está abriendo paso en las investigaciones de los trastornos mentales, el análisis no lineal de la actividad eléctrica cerebral, que en nuestro caso se realizará mediante el algoritmo de complejidad de Lempel-Ziv.

Aunque esta técnica ya ha sido aplicada en diversas patologías psiquiátricas, obteniendo interesantes resultados, hasta nuestro conocimiento nunca antes se había empleado el algoritmo de Lempel-Ziv en una muestra de pacientes diagnosticados de TOC. Nuestros objetivos más inmediatos fueron determinar en primer lugar si el estudio de la complejidad nos puede permitir distinguir los controles sanos de los TOC, y si la complejidad en los TOC se presenta de forma diferente a como lo hace en otros trastornos mentales.

Para ello, comparamos dos muestras, una de controles y otra de TOC. Las características demográficas entre ambos grupos son notablemente similares como queda recogido en la tabla 24.

Tabla 24. Resumen características demográficas grupos control y TOC.			
Grupo		Control	TOC
N		60	13
Media		39,50	39,08
Mediana		35,50	35,00
Desv. típ.		13,550	13,419
Mínimo		19	23
Máximo		69	65
Percentiles	25	28,00	28,00
	50	35,50	35,00
	75	50,50	49,50

No se tuvo en cuenta el sexo de los participantes porque en estudios previos quedó recogido que si bien existen diferencias en los valores de complejidad entre hombres y mujeres en los primeros años de la vida (de los 8 a los 18 años), éstos tienden a igualarse con el paso del tiempo no encontrándose diferencias en la edad adulta (481). No obstante, sabemos que en algunos trastornos mentales existen diferencias en determinadas variables entre sexos que sin embargo no se dan en los sujetos sanos. De este modo, el no haber podido estudiar la diferencia de los valores de complejidad entre sexos constituye una de las limitaciones de este trabajo.

1. Comparación valores medios de complejidad entre controles y TOC.

Como se ha visto, los valores de complejidad en la muestra TOC eran menores que los observados en los controles. Para comparar estas dos muestras utilizamos una prueba no paramétrica (más apropiada para la características de nuestro estudio que una paramétrica), la U de Mann-Whitney. Los resultados de este análisis nos confirman que las diferencias observadas eran estadísticamente significativas en todas las regiones cerebrales entre los controles y los TOC.

Tabla 25. Comparación medias de complejidad en las distintas regiones mediante la U de Mann-Whitney					
	Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_Derecha	Posterior
U de Mann-Whitney	214,000	245,000	137,000	178,000	221,000
W de Wilcoxon	305,000	336,000	228,000	269,000	312,000
Z	-2,538	-2,091	-3,648	-3,057	-2,437
Sig. asintót. (bilateral)	,011	,037	,000	,002	,015

Una limitación muy importante de nuestro trabajo presente desde el diseño inicial fue el del escaso número de casos que podíamos incluir, factor condicionado por el elevado coste de la realización de la prueba. No obstante, a pesar del pequeño tamaño muestral se obtuvieron diferencias significativas, hecho que apoya el efecto de la variable TOC/no TOC sobre la magnitud de la complejidad cerebral, ya que *“con muestras pequeñas sólo se acostumbra a encontrar diferencias significativas cuando la magnitud del efecto es grande”* (482).

La existencia de una menor complejidad en todas las regiones cerebrales de los TOC respecto a los controles coincidiría con la idea de Lipsitz y Goldberger, quienes propusieron que existiría una disminución de la complejidad con el paso de la edad o la presencia de enfermedades (483). Esta reducción de la complejidad reflejaría los cambios estructurales o funcionales que se producen en nuestro sistema: sería el resultado de la lesión de los componentes funcionales o del deterioro del adecuado acoplamiento entre los distintos elementos. Se ha hipotetizado que estas alteraciones reducen la adaptabilidad del sistema a los cambios ambientales, reflejándose en la disminución de la complejidad de las dinámicas tanto cerebrales, que es lo que nos ocupa a nosotros, como de distintos órganos o sistemas de nuestro cuerpo (483). Sin embargo, este planteamiento inicial se ha superado ya que hoy en día sabemos que hay estados patológicos así como cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que resultan en un aumento de la complejidad (432;484). El por qué el envejecimiento o la aparición de enfermedades producen aumentos o disminuciones de la complejidad parece depender de la dinámica intrínseca del sistema, esto es, del comportamiento de las dinámicas del sistema ubicado en un medio sin demandas específicas (432). Como ya dijimos, los sistemas no lineales determinísticos disipativos pueden presentar un repertorio de dinámicas muy variado, desde el punto atractor a otros atractores mucho más complejos como el ciclo límite.

De este modo, en los sistemas con una dinámica intrínseca tendente al cero (punto atractor) habrá una pérdida de complejidad con la edad y la enfermedad. Este tipo de sistema necesita incrementos en la complejidad para seguir funcionando, y en caso de que no se produzcan, la pérdida de complejidad se acompañará de un peor funcionamiento del sistema. Un ejemplo claro lo tenemos en la regulación de la presión sanguínea: en los individuos sanos y jóvenes la

dinámica de este sistema es elevada, correspondiéndose con una elevada adaptabilidad a los cambios ambientales, sin embargo, al envejecer o enfermar la adaptabilidad se ve reducida, y con ello la complejidad del sistema (485).

Por otro lado, existen sistemas con dinámicas intrínsecas oscilatorias en los que se puede observar un aumento de la complejidad con el envejecer o el enfermar. Son sistemas con una baja complejidad cuando funcionan correctamente. Un ejemplo lo tenemos en el ritmo circadiano en el que el patrón de liberación de la ACTH, que es de baja complejidad en condiciones normales, se ve alterado en diversas situaciones patológicas o en el envejecimiento, resultando en un aumento de la complejidad del sistema (486) .

Así pues, podemos resumir que tanto cambios fisiológicos (derivados del envejecimiento) como patológicos pueden producir incrementos o disminuciones de la complejidad (432).

En cualquier caso, las conclusiones que podemos extraer de estos primeros resultados de nuestro trabajo (esto es, la menor complejidad en los TOC respecto a los controles) son muy limitadas, ya que al estudiar la complejidad en un determinado trastorno, no debemos contemplar las diferencias entre pacientes y controles de forma estática sino de forma evolutiva. Como hemos visto, la complejidad es una variable que depende de múltiples factores, y entre ellos, de la edad de los sujetos en estudio (5). Además, si bien un sistema puede presentar una determinada dinámica intrínseca en un momento dado, ésta puede variar a largo plazo, lo que significa que en función de la escala temporal que tomemos, la dinámica del sistema puede ser distinta (432), hecho que refuerza la necesidad de estudiar el comportamiento de la complejidad de un sistema a lo largo del tiempo.

2. Evolución de la complejidad con la edad.

Así pues, un objetivo fundamental en los trabajos sobre complejidad cerebral es el estudio del comportamiento de la variable en el tiempo. Para ello, incluimos tanto en nuestra muestra de TOC (rango desde los 23 hasta los 65 años) como en los controles (rango desde los 19 hasta los 69) individuos de distintas edades, existiendo, como ya se mencionó, una tremenda homogeneidad de la edad de ambos grupos, lo que facilita la elaboración de nuestras conclusiones.

Al estudiar la evolución de la complejidad con la edad en población sana se ha observado que los valores de la complejidad *LZ* aumentan de forma notable desde la infancia hasta el fin de la adolescencia, manteniéndose este crecimiento positivo, aunque más atenuado, hasta los 40 años (481). A partir de esta edad la tendencia se invierte y a medida que envejecemos van disminuyendo nuestros valores de complejidad, reducción que se hace significativa en algunas zonas del cerebro a partir de los 60 años.

Anokin y cols intentaron explicar la relación casi lineal entre la complejidad cerebral y la edad apoyándose en la maduración de las redes neurales (471). El desarrollo cerebral se caracteriza por la paulatina diferenciación y especialización de las áreas corticales así como por la simultánea integración de poblaciones neuronales dispersas y el establecimiento de conexiones funcionales entre ellas (487). De este modo, la conectividad cerebral se modifica mediante el desarrollo de conexiones entre las distintas regiones cerebrales, siendo en concreto, las conexiones cortico-corticales las más relevantes pues podrían actuar de forma determinante en la activación sincrónica neural y así modificar los valores de la complejidad (488). Los patrones de EEG son el producto de las dinámicas colectivas de las neuronas corticales organizadas en grupos relativamente independientes aunque interconectadas y unidas por procesos oscilatorios en frecuencias específicas (489). La complejidad dependerá del número de redes neuronales independientes que presentan una actividad oscilatoria que generan los patrones aperiódicos reflejados en los EEG (490).

De las distintas dimensiones existentes para medir la complejidad en nuestro cerebro hemos empleado la complejidad de Lempel-Ziv. Fueron Aboy y colaboradores quienes estudiaron cómo se podía interpretar los valores de complejidad *LZ* en el campo de las señales biomédicas y concluyeron que los valores de la *LZC* dependerían del número de patrones de frecuencia distintos que constituyen la señal cerebral (en nuestro caso MEG) (470). Así pues, si los grupos neuronales en estudio muestran distintas frecuencias de ondas (están poco sincronizados), la complejidad resultante será mayor y viceversa, si las frecuencias son similares la complejidad será menor.

En nuestro trabajo, al estudiar mediante regresión lineal simple la relación entre la complejidad y la edad, se vio que ésta era estadísticamente significativa en

todas las regiones cerebrales de los controles. En el caso de los TOC, la relación también fue estadísticamente significativa en las regiones centrales, lateral izquierda, lateral derecha y posterior. Sin embargo, en la región anterior de los TOC, la correlación fue positiva pero no estadísticamente significativa.

3. Diferencias de la evolución de la complejidad con la edad entre los grupos.

Como se mencionó antes, un hecho importante en los estudios de complejidad es que al estudiar un determinado trastorno, no debemos contemplar las diferencias entre pacientes y controles de forma estática sino evolutiva (5). El que los pacientes tengan valores de complejidad mayores o menores que los controles en un momento dado no es tan importante como comprobar cómo se comportan estos valores a lo largo del tiempo.

En la siguiente tabla se comparan los coeficientes B de regresión de las distintas regiones cerebrales en TOC y controles.

Tabla 26. Regresión lineal simple en las distintas regiones de TOC y Controles						
GRUPO		Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_derecha	Posterior
		B	B	B	B	B
Control	(Constante)	,649023	,664107	,612990	,618175	,611371
	Edad	,001258	,001023	,001632	,001586	,001425
TOC	(Constante)	,648277	,600182	,523772	,530775	,539959
	Edad	,000424	,001912	,002288	,002465	,002239

Los resultados obtenidos nos muestran que partiendo de unos valores medios de complejidad inferiores en todas las regiones, el incremento de la complejidad con la edad en los TOC fue superior que los controles en todas las regiones cerebrales, salvo en la región anterior. El hecho de un comportamiento distinto de la región anterior respecto a las demás zonas cerebrales, es un hallazgo que como hemos visto, se ha reproducido en varios aspectos de nuestra investigación y puede estar relacionado, con el anormal funcionamiento de la

región anterior señalado en diversos trabajos neurofisiológicos y el modelo neuroanatómico propuesto (198;200;264;266-268;279;280;309;379;491).

En cualquier caso, podemos concluir que además de la edad, el pertenecer al grupo TOC influye en los valores de complejidad. Para una mejor comparación del efecto TOC/no TOC sobre la complejidad, realizamos una regresión lineal múltiple para valorar la contribución propia de cada variable (edad, TOC/no TOC). En los modelos de regresión múltiple el coeficiente B representa el cambio esperado de Y cuando la variable X_i ($X_1, X_2...$) se incrementa en una unidad y todas las demás variables independientes del modelo permanecen constantes. En nuestros resultados observamos que la mayor diferencia se encontró en la región lateral izquierda.

Tabla 27. Coeficientes B de la regresión lineal múltiple				
Lateral izquierda > Lateral derecha > Posterior > Anterior > Central				
Lateral izquierda	Lateral derecha	Posterior	Anterior	Central
(-0,064)	(-0,053)	(-0,040)	(-0,033)	(-0,029)

En los datos anteriormente expuestos podemos observar que los TOC tienen una menor complejidad cerebral que los controles, y que esta menor complejidad está presente en todas las regiones cerebrales y en todas las edades. Estos resultados nos obligan a plantearnos, entre otras cuestiones:

- a) cómo interpretar esta menor complejidad, ¿qué relación tiene con la sintomatología del TOC? y
- b) ¿podemos aportar una explicación para esta menor complejidad? ¿Podemos relacionar esta menor complejidad con alguno de los mecanismos fisiopatológicos que sabemos influyen en los valores de complejidad?

Los cambios patológicos en la dinámica cerebral pueden dividirse en dos grupos: incrementos o disminuciones de la sincronización (430). En el caso que nos ocupa, los pacientes con TOC han mostrado una menor complejidad en todas las regiones cerebrales estudiadas en sujetos de distintas edades. Esto ha de traducirse como un exceso de sincronización entre los distintos focos funcionales (regiones cerebrales) de la red funcional (el cerebro) y de una menor variabilidad de la señal de la MEG.

Sabemos que cuando se producen cambios significativos en la sincronización, éstos pueden interferir con el procesamiento cognitivo (489).

Igualmente, se ha observado que durante la realización de tareas cognitivas que requieran dirigir la atención y una elevada concentración se establecen conexiones entre determinadas áreas, para lo cual, es necesario una sincronización temporal entre los grupos neuronales implicados (488;492). De esta forma, la menor complejidad neuronal durante la realización de tareas cognitivas podría reflejar la activación selectiva de neuronas relevantes y la inhibición de las irrelevantes (489).

En el caso de nuestro estudio hemos observado cómo en los TOC existe una menor complejidad respecto a los controles en todas las regiones cerebrales a lo largo de la vida hecho que podría explicarse por la presencia de las obsesiones. Efectivamente, las obsesiones, al igual que la realización de tareas cognitivas, demandan la atención y la concentración de los sujetos mientras están presentes. Surge la duda de cuál es la relación entre la menor complejidad y las obsesiones: ¿Es la presencia de las obsesiones lo que genera una menor complejidad de la actividad cerebral? ¿Es por la presencia de una menor complejidad cerebral por lo que estos sujetos tienden a presentar más obsesiones?

En cualquier caso parece que esta menor complejidad es un reflejo del patrón cognitivo anormal de los TOC caracterizado por déficits en las respuestas de inhibición, funciones visuoespaciales, memoria visual y posiblemente verbal (493). Se puede hipotetizar que sea una alteración en la conectividad entre las distintas regiones cerebrales y una menor variabilidad de la actividad neuronal el sustento de la rigidez cognitiva y comportamental del obsesivo. Como ya se mencionó en la introducción, la LZC es sensible a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo. El cambio, como elemento facilitador de la adaptación al medio, es uno de los rasgos básicos del cerebro, de modo que los cerebros sanos se caracterizan por poder producir más cambios que los cerebros enfermos. En el caso que nos ocupa, los TOC han mostrado una menor complejidad cerebral que podría interpretarse como una menor capacidad para adaptarse al medio. La primera teoría neuroetológica del TOC, propuesta por Rapoport (216;217), sugería que en los TOC los patrones de acción característicos de la especie y que poseen significación adaptativa (como comportamientos de autoprotección) se desencadenarían de forma errónea ante estímulos inocuos por la disfunción de diversas estructuras cerebrales. De este modo, ante dos estímulos

distintos (limpio/sucio), el cerebro del TOC responde invariablemente con una misma respuesta (limpiar).

Mientras que en otros trastornos el descenso de la complejidad se ha explicado por la sincronización patológica (epilepsia), o por la pérdida de conexiones (Alzheimer), en el TOC, no existe ni una destrucción de los elementos estructurales ni una pasajera anormalidad funcional, por lo que ese descenso de la complejidad, y por ende, la menor variabilidad de las oscilaciones de las señales, ha de ser reflejo de un funcionamiento anómalo permanente de la conectividad de las distintas regiones cerebrales.

Según el modelo neuroanatómico vigente, las conductas repetitivas, las compulsiones, se originarían por la hiperactividad de los ganglios de la base, mientras que la hiperactividad de la corteza orbitofrontal estaría detrás de síntomas como la rigidez cognitiva (218;219).

El que los sujetos con TOC muestren una curva de complejidad a lo largo del tiempo menor que los controles puede estar relacionado con un defecto en la maduración de la sustancia blanca, como así ha sido señalado en algunos trabajos de neuroimagen (494-497). No es un retraso en la maduración como pudiera suponerse en los pacientes con TDAH, ni es un proceso degenerativo estructural como el del Alzheimer, tampoco es un hecho limitado en el tiempo como en los depresivos en los que una vez superado el episodio depresivo la complejidad recupera los valores normales. En comparación con los demás trastornos estudiados, la complejidad de los TOC es menor de la que se puede encontrar en controles y esto es un rasgo estable en el tiempo y aparentemente no influenciado por la gravedad del cuadro. Al comparar controles con pacientes con Esquizofrenia, la complejidad era mayor en los pacientes en los primeros años de la enfermedad para después reducirse dramáticamente hasta hacerse mucho menor que en los controles. En el estudio con TDAH, se observó que en los primeros años la complejidad era menor que en los controles aunque tendía a igualarse con el paso del tiempo. En el caso del Alzheimer se proponía que partiendo de una complejidad inicial igual a la de los controles, a medida que avanzaba la enfermedad la complejidad disminuía dramáticamente en los pacientes afectados. Finalmente, en el estudio con depresión se observó un aumento de la complejidad que remitía al disminuir la sintomatología propia del

trastorno. Así pues, el comportamiento de la complejidad en los pacientes con TOC, en el que se observa una menor complejidad que los controles a lo largo de la vida e independientemente de la gravedad del cuadro, parece ser distinto al observado en otros trastornos.

4. Relación de la puntuación en la escala de la YBOCS con la complejidad.

Al estudiar mediante correlación lineal simple la relación entre ambas variables (puntuación en la escala de la YBOCS y valores de la LZC) en ninguna de las cinco regiones cerebrales los resultados fueron estadísticamente significativos. Además, los signos de las rectas eran distintos en las diferentes regiones.

Estos resultados nos indican que, en nuestra muestra, no hemos podido observar una posible relación entre los valores de la complejidad y la puntuación de la YBOCS.

No obstante, las limitaciones de este estudio nos impiden descartar que dicha asociación se produzca realmente. Sería necesario diseñar un nuevo trabajo con más participantes de manera que el papel de los factores que influyen en las dos variables a estudiar (complejidad y puntuación YBOCS) quedase más delimitado. Para ello deberíamos incluir más sujetos y de distintas edades, con distintas puntuaciones de YBOCS e incluso, participantes con historia de TOC en remisión completa. También sería interesante ver la influencia del tratamiento en los pacientes con TOC, comparando aquéllos que no han recibido tratamiento y los que sí lo han hecho.

5. Relación lineal de la complejidad en las distintas regiones cerebrales.

Estudiamos mediante correlación lineal las relaciones entre las complejidades de las distintas regiones cerebrales. En los controles obtuvimos resultados significativos en todas las regiones, mientras que en el grupo de los TOC, las correlaciones de la región anterior fueron significativas en la región central y lateral derecha pero no en las regiones lateral izquierda y posterior. Así pues, parece que mientras que en la población sana la actividad cerebral de las

distintas regiones tiene una relación armónica, en los TOC se pierde el funcionamiento global unitario.

Estos datos se unen a las otras anomalías de la región anterior recogidas en el estudio, como la no significación estadística de la correlación entre edad y complejidad en esta región en los TOC.

Aunque no es posible afirmar que la actividad magnética medida en los sensores anteriores equivale a la de las cortezas frontal y prefrontal, sí que podemos asumir que en su mayoría, los sensores anteriores han sido originados en las regiones cerebrales anteriores (498).

Teniendo en cuenta estas limitaciones, los resultados sugieren que la región anterior tiene un comportamiento anómalo, tanto en su evolución con la edad como en su relación con otras regiones cerebrales. Estos hechos concordarían con el modelo neuroanatómico vigente y con los resultados de numerosos estudios neurofisiológicos previos en los que se señala una disfunción de la región cerebral anterior (306;314;315;328;499). Efectivamente, aunque los resultados de los estudios previos tanto estructurales como funcionales en el TOC pueden ser contradictorios en algunos puntos, tomados en conjunto sugieren la existencia de anomalías volumétricas (menor volumen en la corteza cingulada anterior y en la corteza orbitofrontal, y mayor volumen en el tálamo, sin diferencias en el volumen cerebral total ni materia gris), así como en la función (hiperactividad en el estriado, tálamo y corteza orbitofrontal). Por las características propias del magnetoencefalógrafo, éste únicamente nos permite estudiar las capas más superficiales del cerebro, por lo que nos limitaremos a los resultados de la corteza orbitofrontal.

Según los resultados anteriores, la corteza orbitofrontal (derecha e izquierda) de los TOC presentaría un menor volumen y una mayor activación, dando como resultado una actividad disfuncional. Esto concordaría con los resultados de nuestro trabajo tanto en la evolución anormal de la complejidad de la región anterior con el tiempo así como de la correlación de la complejidad de la región anterior con el resto de las regiones cerebrales.

6. Diferencias entre las regiones derecha e izquierda.

Aunque sabemos que como resultado de la normal especialización de los hemisferios cerebrales se produce en el cerebro humano una asimetría interhemisférica, ésta parece ser más notable en algunos trastornos mentales (500-506).

La prueba de los rangos de Wilcoxon nos permite comparar la mediana de dos muestras y determinar si existen diferencias entre ellas. Al aplicar dicho test a nuestras muestras hemos observado que las variables comparadas (complejidad derecha e izquierda) no difieren significativamente en los controles pero sí en los TOC. Dado el carácter evolutivo de la complejidad, resultaba útil estudiar la posible asociación de los valores de complejidad en las regiones derecha e izquierda a lo largo del tiempo, esto es, estudiar la correlación entre ambas regiones, y si existían diferencias entre los TOC y los controles. Los resultados nos mostraban que existía una correlación entre ambas regiones tanto en la muestra TOC como en la control, pero al comparar ambos coeficientes de correlación observamos diferencias estadísticamente significativas, por lo que podemos concluir que si bien las dos muestras presentan una relación lineal entre ambas regiones, el comportamiento es distinto en los TOC respecto a los controles.

La existencia de una asimetría en la actividad interhemisférica en los TOC es un hallazgo que ha sido reflejado en numerosos trabajos neurofisiológicos.

En el trabajo de Anokhin y cols se observó una asimetría de la complejidad hemisférica durante la realización de tareas cognitivas (489). Esta asimetría, que aumentaba con la edad reflejaba una menor complejidad en las regiones izquierdas frontales y centrales que podría estar provocada por la activación de redes neurales y la supresión de la actividad redundante.

En el estudio de Kuskowski y cols (333), se registró el EEG de pacientes TOC sin medicar no deprimidos, controlados con sujetos de la misma edad. Encontraron en los TOC una disminución de la señal de los rangos delta y beta en el lóbulo frontal y en hemisferio izquierdo. Además, en los TOC se observó una asimetría interhemisférica importante, con una hipoactividad del hemisferio derecho severa. Las medidas estandarizadas de la asimetría hemisférica en el rango de beta 2 permitieron predecir con bastante fiabilidad si se trataba de un individuo del grupo control o de los TOC, y guardaban relación con las peores puntuaciones de

los pacientes en las tareas visuoespaciales y mejores en las de memoria verbal (333;334).

Tot y cols registraron la actividad mediante QEEG de 22 pacientes con TOC sin medicar ni depresión y los compararon con 20 controles emparejados por edad y sexo. Encontraron que los TOC mostraban una disfunción frontotemporal severa, de predominio en el hemisferio izquierdo, hecho más notable en las pacientes respondedoras al tratamiento (344).

Finalmente hay que señalar el trabajo de Kim y cols, quienes utilizaron los potenciales relacionados con eventos para estudiar el aprendizaje incidental utilizando el efecto de repetición de palabras (346), entre otros resultados, encontraron que los TOC presentaban una importante asimetría en la actividad cerebral durante la codificación de nuevas palabras, hecho que no se dio en los controles.

7. Empleo de la LZC medida mediante magnetoencefalografía en el diagnóstico del TOC.

Los resultados del análisis mediante la curva ROC reflejan que la región lateral izquierda es la que presenta mejor capacidad para discriminar la presencia del trastorno entre controles y pacientes (área bajo la curva de 0'824) con una sensibilidad y especificidad máximos para los siguientes valores de la LZC:

Tabla 28. Valores de mayor rendimiento en la curva ROC		
LZC	Sensibilidad	Especificidad
0,6458385350	0,769	0,267
0,6483311850	0,769	0,283
0,6503750000	0,769	0,317
0,6524601300	0,846	0,317

Una crítica muy importante a este apartado del trabajo es que no se ha tenido en cuenta la variación de la LZC con la edad. Es por esto por lo que sería necesario realizar un ajuste de los valores teniendo en cuenta la variación de la LZC con la edad, con lo que se conseguiría mejorar el rendimiento diagnóstico del

procedimiento. No obstante, y a pesar de la tremenda limitación que esto supone, el rendimiento diagnóstico del procedimiento ha sido muy notable.

La clasificación más utilizada para estratificar los resultados de las curvas ROC otorgaría una calificación de “Test bueno”.

Tabla 29. Clasificación AROC	
0'5 - 0'6	Test malo
0'6 - 0'75	Test regular
0'75 - 0'9	Test bueno
0'9 - 1	Test excelente

La importancia de estos resultados se hace más comprensible si los ponemos en comparación con los obtenidos por otras pruebas diagnósticas comúnmente utilizadas y ampliamente aceptadas:

Tabla 30. AROC de distintas pruebas diagnósticas		
Patología	Prueba	AROC
Diabetes (507)	HbA1c	0.958 (95% CI: 0.946-0.970)
Cáncer de próstata (508)	PSA	0.678 (95% CI: 0.666-0.689)
Deterioro Cognitivo (509)	Fototest	0,86 (95% CI: 0,83-0,89)
Infarto de miocardio (510)	Troponina T	0,83 (95% CI: 0,71-0,95)
TOC	LZC MEG	0,824 (95% CI: 0,717-0,932)

Al evaluar una determinada prueba diagnóstica hemos de tener en cuenta que la calidad de ésta no depende únicamente de sus características analíticas sino, fundamentalmente, de su capacidad para distinguir entre estados alternativos de salud (patológicos vs sanos). Para que una determinada prueba sea incluida en la práctica médica habitual ha de permitirnos disminuir la incertidumbre asociada con una situación clínica. Sin embargo, el hipotético futuro empleo rutinario de esta herramienta se ve imposibilitado, irremediablemente, por el alto coste del procedimiento y del instrumento de medida.

En cualquier caso, el cálculo de la LZC medida mediante MEG demuestra su capacidad para distinguir los TOC de los sujetos sanos. Este hecho, unido a que el comportamiento de la LZC en los TOC difiera al de las otras patologías en las que ya se ha aplicado, nos invita a considerar su uso en otros trastornos mentales que nosológicamente se han intentado aproximar al TOC (Hipocondría, Trastorno dismórfico corporal, Juego Patológico, Tricotilomanía...), aportando una prueba objetiva del comportamiento del cerebro ante los distintos fenómenos psicopatológicos que los caracterizan.

Limitaciones.

La principal limitación en nuestro trabajo ha sido el reducido tamaño de la muestra, debido a los elevados costes de realización de la misma. Hubiera sido muy interesante poder contar con más sujetos de todas las edades e incluso, con un adecuado número, haber podido estratificarlos en grupos de edad. Ya se ha mencionado la importancia que tiene la edad en la magnitud de nuestro estudio, por lo que probablemente se hubieran podido plantear y resolver más cuestiones de haber contado con más sujetos. Además, si la muestra hubiera sido más numerosa también se podría haber realizado un estudio separado entre hombres y mujeres, averiguando si la igualdad de los valores de complejidad en edades adultas en la población sana también está presente en los sujetos con TOC.

Aunque el posible influjo de la medicación en los valores de complejidad se ha intentado neutralizar mediante el uso de equivalencias, éste método no deja de ser aproximativo, suponiendo un problema importante para la interpretación de los resultados. Tampoco existen en la literatura trabajos que estudien el efecto de la medicación psicotrópica empleada (antidepresivos, benzodiacepinas y antipsicóticos) en la complejidad cerebral. Es por esto que hubiera sido necesario contar con sujetos no medicados en el grupo de los TOC.

Aunque a día de hoy conocemos numerosos factores que influyen en los valores de complejidad, un problema adicional de esta magnitud es la falta de conocimiento sobre sus determinantes fisiológicos. De este modo, aunque se han intentado controlar los posibles sesgos, no es descartable la influencia de posibles factores de confusión.

Finalmente, existe una limitación insalvable en el momento actual: la falta de una definición universalmente aceptada de la complejidad cerebral. La generalización del empleo de métodos no lineales de análisis de las señales fisiológicas ha llevado a la familiarización con el concepto de complejidad, pero el significado que desde la medicina podemos darle aún no ha sido consensuado. No obstante, esta limitación es a la vez estímulo para la producción de trabajos sobre el tema que puedan ayudar a aclarar el significado de esta magnitud mediante la aportación de datos sobre su comportamiento en distintas situaciones fisiológicas y patológicas.

Conclusiones

1. Los sujetos con TOC presentaron valores medios de complejidad de Lempel-Ziv menores que los controles sanos en todas las regiones estudiadas.
2. Esta disminución es un hecho estable en el tiempo, presente en todas las edades.
3. En los TOC, al igual que estaba descrito en la población sana, existe un crecimiento de la complejidad de Lempel Ziv con la edad.
4. El incremento de la complejidad con la edad es de mayor magnitud en los TOC que en los controles en todas las regiones cerebrales salvo en la región anterior.
5. El comportamiento de la complejidad en la región anterior de los TOC difiere del observado en los controles, hecho que podría guardar relación con la hiperactividad frontal descrita en numerosos trabajos anteriores.
6. La existencia de la clínica del TOC, obsesiones y compulsiones, parece estar relacionada con la menor complejidad cerebral.
7. La disminución de la complejidad no parece guardar relación con la gravedad del cuadro, medido mediante la escala YBOCS.
8. Existe una asimetría entre las regiones lateral derecha e izquierda en los TOC pero no en los controles.
9. Los métodos de análisis no lineal, como la complejidad de Lempel-Ziv, aportan datos objetivos que han de ser empleados en la descripción de los fundamentos neurobiológicos de los trastornos mentales.

Apéndice

Tabla 30. Estudios neurofisiológicos en TOC (329)

Autores	Técnica	Nº pacientes	Nº controles	Comorbilidades Induidas	Comorbilidades Excluidas	To. Farmacológico	Paradigma	Contrastes	Medidas dependientes
Desrakar y cols.	qEEG	M 10 F 10	M 10 F 9	T. Depresivo Mayor	-	Lavado (2 semanas) ISRS	Descanso (ojos cerrados)	Controles	↑ theta (fronto-occipital)
Insel y cols	qEEG	M 11 F 7	-	-	Esquizofrenia, T. afectivo primario, Hª psicofarmacología	Sin to.	Hiperventilación, estimulación lumínica.	-	↑ theta (5 pacientes)
Karadag y cols	qEEG	M 8 F 24	M 9 F 22	T. Depresivo Mayor	Retraso mental, trastorno psiquiátrico, trastorno neurológico, abuso de sustancias.	Lavado (2 semanas)	Descanso (ojos cerrados)	Controles	↓ Fronto-temporal beta y alpha ↑ Fronto-temporal theta ↑ Frontal delta
Kuskowski y cols	qEEG	M 5 F 8	M 3 F 7	-	Retraso mental, trastorno psiquiátrico (eje I), trastorno neurológico, abuso de sustancias, Enfermedad médica importante.	Lavado (2 semanas)	Descanso (ojos cerrados)	Controles	↓ delta, beta 1, beta 2 en frontal derecho.
Locatelli y cols	qEEG	M 23 F 14	M 11 F 19	-	Epilepsia, abuso de sustancias, traumatismos craneales	Lavado (1 semana)	Descanso (ojos cerrados)	Controles	↑ delta 1, ↓ alpha 2 ↑ beta 1
McCarthy y cols	qEEG	M 4 F 6	Baja ansiedad (BA) M5 F5 Alta Ansiedad (AA) M5 F5	-	Trastorno psiquiátrico (eje I),	-	Descanso (ojos abiertos)	Vs BA; AA	TOC y AA: ↑ delta frontal y señal alfa; ↓ frontal beta-1; ↑ parietal delta; ↓ parietal alfa. TOC: ↑ frontal theta.
							Atención sobre estímulos externos e internos	Vs BA; AA	TOC: ↑ delta; ↑ frontal derecho alfa, theta, beta-1 y beta-3; frontal izquierdo beta-1.
Molina y cols.	qEEG	M 9 F 4	13	-	Trastorno psiquiátrico (eje I),	Lavado (2 semanas)	Descanso (ojos cerrados)	-	↑ global de la señal, beta, theta. ↑ frontal y temporal derecho theta

Tabla 30. Estudios neurofisiológicos en TOC (329)

Autores	Año	Técnica	Nº pacientes	Nº controles	Comorbilidades Incluidas	Comorbilidades Excluidas	Tto. Farmacológico	Paradigma	Contrastes	Medidas dependientes
Pogarell y cols	2006	qEEG	M 8 F 10	M 8 F 10	-	-	Lavado (2 semanas)	Descanso (ojos cerrados)	Controles	↑delta frontal; ↓ frontal alfa-2, beta-1, beta-2. Corr Pos: obsesiones y delta, tetha, alfa 2, beta 1/beta2. Corr Neg: compulsiones y delta, tetha, alfa 2, beta 1/beta2
Pritchep y cols	1993	qEEG	M 20 F 7	-	T. Depresivo Mayor.	Enfermedad médica importante. Enfermedad neuroológica.	Sin to.	Descanso (ojos cerrados)	Análisis por subgrupos- Clúster 1: no respondedores a medicación. -Clúster 2: respondedores.	Clúster 1: ↑ theta frontal, fronto- temporal., Clúster 2: ↑ alfa.
Shin y cols	2004	qEEG	M 14 F 9	-	T. Depresivo Mayor.	Retraso mental, trastorno psiquiátrico (eje I), trastorno neuroológico, abuso de sustancias.	Lavado (2 semanas)	Descanso (ojos cerrados)	Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth	Corr pos: ↓ frontal derecho alfa. Corr neg: ↓ frontal izquierdo alfa.
Simpson y cols	2000	qEEG	M 3 F 3	-	-	Trastorno neuroológico.	ISRS	Descanso (ojos cerrados/ abiertos). Provocación (ojos cerrados/ abiertos).	Exposición Vs controles sanos.	Cambios en la señal alfa desde la regiones anteriores a las posteriores
Tot y cols	2002	qEEG	M 5 F 17	M 6 F 14	-	Trastorno neuroológico, daño cerebral, infarto, Enfermedad autoinmune.	Lavado (2 semanas)	Descanso, hiperventilación.	Controles	↓ alfa, beta ↑ delta, tetha. Corr pos: ↑ tetha con YBOCS
Sherlin y cols	2005	EEG	M 4 F 4	M 5 F 3	-	-	-	Descanso.	Controles	↑ alfa, beta en ángulo anterior.
Amoy cols.	2004	MEG	M 6 F 6	M 6 F 6	Fobia simple.	T. psiquiátrico, abuso de sustancias.	ISRS	Descanso.	Controles	Actividad rítmica paroxística en regiones fronto temporales.

Tabla 30. Estudios neurofisiológicos en TOC (329)

Autores	Técnica	Nº pacientes	Nº controles	Comorbilidades Incluidas	Comorbilidades Excluidas	To. Farmacológico	Paradigma	Contrastes	Medidas dependientes
Mathofner y cols.	MEG	M 6 F 4	M 6 F 4	Trastorno Depresivo Mayor	Trastorno neurológico, trauma craneal, esquizofrenia, tratamiento con TEC, abuso de sustancias.	Lavado (3 semanas)	Espontánea.	Controles	Aumento de la actividad en la circunvolución temporal superior, descenso de la actividad en la corteza prefrontal dorsolateral.
Ciesielski y cols.	PE PER	M 3 F 5	M 3 F 5	-	-	Tricíclicos	Potenciales evocados visuales. Discriminación visual.	Controles	↓ P130
Nolfe y cols.	PE	M 21 F 29	M 10 F 15	-	Trastornos psiquiátricos. Trastornos neurológicos	Lavado (2 semanas)	Potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo	Controles	Oído derecho: ↑ latencia IntPERico (onda I-V), ↓ onda III
Rossi y cols.	PE	M 4 F 7	M 3 F 6	-	Trastornos psiquiátricos. (eje I y II)	Lavado (6 semanas)	Potenciales evocados somatosensoriales	Controles	↓ Estimulación sensorial
Savagne y cols.	PE	M 7 F 8	M 14 F 18	-	-	Lavado (2 semanas)	Potenciales evocados auditivos y visuales	Controles	Auditivos: descenso latencia de N1 y P2
Beech y cols	PER	M 3 F 5	M 3 F 5	-	-	Lavado (2 semanas)	Discriminación formal (fácil/difícil)	Controles	↓ derecho N2 (fácil), ↓ bilateral N2 (difícil), ↓ N3 (difícil)
De Groot y cols	PER	M 4 F 14	18	-	Trastornos psiquiátricos. Trastornos neurológicos	Lavado (2 semanas)	Odball auditivo. (2 tonos)	Controles	Disminución latencia onda lenta.
Gehring y cols.	PER	M 4 F 5	M 4 F 5	Distimia, Fobia Social, TAG	Trastorno Depresivo Mayor	ISRS y tricíclicos	Tarea de tiempo de velocidad de reacción	-	↑ Negatividad relacionada con el error
Johannes y cols	PER	M 6 F 4	M 10	-	Trastorno Depresivo Mayor, Fobia	-	Odball visuoespacial	Controles	← P3b
Kim y cols	PER	M 14 F 5	Sanos M 16 / F 5 Esquizofrénicos M 14 / F 8	-	T. neurológico, trauma craneal, abuso de sustancias	ISRS, antipsicóticos clásicos	Odball auditivo.	Controles, esquizofrénicos	↓ P3 -TOC y esquizofrénicos

Tabla 30. Estudios neurofisiológicos en TOC (329)

Autores	Técnica	Nº pacientes	Nº controles	Comorbilidades Incluidas	Comorbilidades Excluidas	Tto. Farmacológico	Paradigma	Contrastes	Medidas dependientes
Kim, Kim y cols	PER	M 6 F 6	M 6 F 7	Trastorno Depresivo Mayor	T. neurológico, trauma craneal, abuso de sustancias	-	Tarea de decisión léxica	Controles	↓ positividad 200-500 ms.
Kim, Yoo y cols	PER	M 6 F 6	M 6 F 7	Trastorno Depresivo Mayor	T. neurológico, Enfermedad médica grave, trauma craneal, abuso de sustancias	-	Tarea de discriminación	Controles	↓ positividad 200-500 ms.
Kim y cols	PER	M 8 F 7	M 8 F 7	Trastorno Depresivo Mayor	T. neurológico, Enfermedad médica grave, trauma craneal, abuso de sustancias	ISRS, antipsicóticos atípicos, benzodiacepinas	Go/No-Go	Controles	↓ N2 frontocentral (Go-No Go). Corr pos amplitud y latencia N2 (Go-No Go) con obsesiones
Kivrek y cols	PER	M 15 F 16	M 14 F 16	-	Trastorno Depresivo Mayor, t. neurológico, Enfermedad médica grave, abuso de sustancias	Lavado (2 semanas)	Test de Stroop, Fluencia verbal, Trail Making Test	Controles	Menor duración P3. Corr neg amplitud P3 (occipital, temporal y parietal) y duración Test de Stroop. Corr pos (descanso): latencia P3 e Y-BOCS.
Mavrougiourgo y cols	PER	M 15 F 16	M 14 F 16	-	Trastornos psiquiátricos	Lavado (2 semanas)	Odball auditivo. (2 tonos)	Controles	↓ P3b
Miyata y cols	PER	M 11 F 12	Sanos M 4 / F 14 Fobia Social M 6 / F 6	-	Trastornos neurológicos	Lavado (1 mes)	Odball auditivo. (2 tonos)	Controles, Fobia Social	← P3 y ← N2
Morault y cols	PER	M 5 F 8	M 5 F 8	Trastornos ansiosodepresivos	Trastornos psiquiátricos, Trastornos neurológicos	Lavado (1 semana)	Odball auditivo verbal.	Controles	→ N1 y P2, ← N2 y P3, ↓ N2

Tabla 30. Estudios neurofisiológicos en TOC (329)

Autores	Técnica	Nº pacientes	Nº controles	Comorbilidades Incluidas	Comorbilidades Excluidas	To. Farmacológico	Paradigma	Contrastes	Medidas dependientes
Nieuwenhuis y cols	PER	M 6 F 10	M 6 F 10	Trastornos Depresivo Mayor	Episodio psicótico, Trastorno neurológico, Lesión	Medicados	Tarea visual de asociación	Controles	Sin hallazgos significativos en la Negatividad

Tabla 30. Estudios neurofisiológicos en TOC (329)

Autores	Técnica	Nº pacientes	Nº controles	Comorbilidades Incluidas	Comorbilidades Excluidas	To. Farmacológico	Paradigma	Contrastes	Medidas dependientes
Towey y cols	PER	M 6 F 4	M 4 F 6	-	Trastorno Depresivo Mayor, Lesión neurológica focal, Enfermedad grave	Lavado (2 semanas)	Odball auditivo	Controles	↑ N2 y ondas lentas
Towey y cols	PER	M 13 F 4	M 5 F 11	-	Trastorno neurológico, Enfermedad grave	Lavado (2 semanas)	Odball auditivo (2 tinos)	Controles	↑ N2 y ondas lentas. Corr neg: ↑ N2 y obsesiones
Towey y cols	PER	M 14 F 4	M 10 F 5	-	Trastorno neurológico, Enfermedad grave	Lavado (2 semanas)	Tarea auditiva de monitorización dicótica	Controles	↑ Nd, ↓ P3
Santesso y cols	PER	M 16 F 21	-	-	Lesión cerebral	-	Tarea de discriminación visual	Síntomas obsesivo compulsivos Vs síntomas ansioso	↑ negatividad relacionada con el error. Correlación positiva entre ERN y sintomatología
Sanz y cols	PER	M 9 F 10	M 10 F 9	-	Trastorno psiquiátrico, Abuso de sustancias, trastorno neurológico	Lavado (1 semana)	Odball auditivo pre y post clomipramina	Controles	Pre: →↓ P3. Post: sin diferencias en la latencia de P3.

Bibliografía

Reference List

- (1) Hollander E. Obsessive-Compulsive Related Disorders. **American Psychiatric Press;** 1993.
- (2) Carrión P, Ródenas J, Rieta J. Procesado de Señales Biomédicas. Cuenca: 2007.
- (3) Bronzino J. The Biomedical Engineering Handbook. 3 ed. CRC Press; 2006.
- (4) Sörnmo K, Laguna P. El procesado de señales en medicina. In: PA Carrión, J Ródenas, JJ Rieta, editors. Procesado de Señales Biomédicas. Cuenca: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2007. p. 7-26.
- (5) Fernandez A, Andreina MM, Hornero R, Ortiz T, Lopez-Ibor JJ. [Analysis of brain complexity and mental disorders]. Actas Esp Psiquiatr 2010 Jul;38(4):229-38.
- (6) Vallejo J. Trastorno obsesivos. In: Vallejo J., editor. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 6 ed. Barcelona: Masson; 2006. p. 419-34.
- (7) Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 10 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- (8) Insel TR. Obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 1985 Mar;8(1):105-17.
- (9) Freeman CP. What is obsessive compulsive disorder? The clinical syndrome and its boundaries. Int Clin Psychopharmacol 1992 Jun;7 Suppl 1:11-7.
- (10) Tallis F, Rosen K, Shafran R. Investigation into the relationship between personality traits and OCD: a replication employing a clinical population. Behav Res Ther 1996 Aug;34(8):649-53.
- (11) Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006 May;30(3):327-37.
- (12) Hollander E, Greenwald S, Neville D, Johnson J, Hornig CD, Weissman MM. Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. Depress Anxiety 1996;4(3):111-9.
- (13) Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. Am J Psychiatry 2006 Nov;163(11):1978-85.
- (14) Crino R, Slade T, Andrews G. The changing prevalence and severity of obsessive-compulsive disorder criteria from DSM-III to DSM-IV. Am J Psychiatry 2005 May;162(5):876-82.
- (15) Crum RM, Anthony JC. Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: a prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys. Drug Alcohol Depend 1993 Feb;31(3):281-95.

- (16) Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H, et al. Prevalence, quality of life and psychosocial function in obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250(5):262-8.
- (17) Angst J, Gamma A, Endrass J, Goodwin R, Ajdacic V, Eich D, et al. Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004 Jun;254(3):156-64.
- (18) Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988 Dec;45(12):1094-9.
- (19) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Jun;62(6):593-602.
- (20) Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H, et al. Lifetime-comorbidity of obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in Northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Jun;251(3):130-5.
- (21) Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986 Mar;143(3):317-22.
- (22) Vallejo J., Bienvenu OJ. *Estados obsesivos*. 3 ed. Barcelona: Masson; 2006.
- (23) Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Int Rev Psychiatry* 2003 Feb;15(1-2):178-84.
- (24) Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL, Apter A, Bleich A, Kron S, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992 Nov;31(6):1057-61.
- (25) Douglass HM, Moffitt TE, Dar R, McGee R, Silva P. Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 Nov;34(11):1424-31.
- (26) Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg CZ, Kalikow K, et al. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988 Nov;27(6):764-71.
- (27) Guerrero AP, Hishinuma ES, Andrade NN, Bell CK, Kurahara DK, Lee TG, et al. Demographic and clinical characteristics of adolescents in Hawaii with obsessive-compulsive disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Jul;157(7):665-70.
- (28) Peterson BS, Pine DS, Cohen P, Brook JS. Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Jun;40(6):685-95.
- (29) Cummings JL, Frankel M. Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. *Biol Psychiatry* 1985 Oct;20(10):117-26.

-
- (30) Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995 Jan;152(1):76-84.
- (31) Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, III, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Apr;57(4):358-63.
- (32) Hanna GL, Fischer DJ, Chadha KR, Himle JA, Van EM. Familial and sporadic subtypes of early-onset Obsessive-Compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005 Apr 15;57(8):895-900.
- (33) Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990 May;29(3):407-12.
- (34) Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, et al. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990 Sep;29(5):766-72.
- (35) Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992 May;42(2):111-20.
- (36) Black DW, Noyes R, Jr., Goldstein RB, Blum N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992 May;49(5):362-8.
- (37) Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, Rickler KC, Topol D, Lee S, et al. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Adv Neurol* 1992;58:83-93.
- (38) Nicolini H, Weissbecker K, Mejia JM, Sanchez de CM. Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res* 1993;24(2):193-8.
- (39) Reddy PS, Reddy YC, Srinath S, Khanna S, Sheshadri SP, Girimaji SR. A family study of juvenile obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 2001 May;46(4):346-51.
- (40) Albert U, Maina G, Ravizza L, Bogetto F. An exploratory study on obsessive-compulsive disorder with and without a familial component: are there any phenomenological differences? *Psychopathology* 2002 Jan;35(1):8-16.
- (41) do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, et al. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005 Jul 5;136B(1):92-7.
- (42) Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008 May 15;148C(2):133-9.
- (43) Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 2006 May;11(5):495-504.
- (44) Hanna GL, Fingerlin TE, Himle JA, Boehnke M. Complex segregation analysis of obsessive-compulsive disorder in families with pediatric probands. *Hum Hered* 2005;60(1):1-9.

- (45) Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995 Jan;152(1):76-84.
- (46) Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, et al. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry* 2005 Mar;10(3):258-75.
- (47) da Rocha FF, Correa H, Teixeira AL. Obsessive-compulsive disorder and immunology: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Jul 1;32(5):1139-46.
- (48) Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Feb;162(2):228-38.
- (49) Grabe HJ, Ruhrmann S, Ettelt S, Buhtz F, Hochrein A, Schulze-Rauschenbach S, et al. Familiality of obsessive-compulsive disorder in nonclinical and clinical subjects. *Am J Psychiatry* 2006 Nov;163(11):1986-92.
- (50) Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain Dev* 2003 Dec;25 Suppl 1:S55-S61.
- (51) Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987 Sep;144(9):1166-71.
- (52) Grad LR, Pelcovitz D, Olson M, Matthews M, Grad GJ. Obsessive-compulsive symptomatology in children with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987 Jan;26(1):69-73.
- (53) INOUE E. SIMILAR AND DISSIMILAR MANIFESTATIONS OF OBSESSIVE-COMPULSIVE NEUROSES IN MONOZYGOTIC TWINS. *Am J Psychiatry* 1965 Jun;121:1171-5.
- (54) van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet* 2005 Oct;8(5):450-8.
- (55) Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993 Aug;88(2):85-92.
- (56) Kim SW, Dysken MW, Kline MD. Monozygotic twins with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1990 Mar;156:435-8.
- (57) McGuffin P, Mawson D. Obsessive-compulsive neurosis: two identical twin pairs. *Br J Psychiatry* 1980 Sep;137:285-7.
- (58) Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders: preliminary results. *Ursus Medicus* 1[25-28]. 1991.

Ref Type: Abstract

- (59) Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 1999 Feb 5;88(1):38-43.

-
- (60) Alsobrook II JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 1999 Dec 15;88(6):669-75.
- (61) Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, III, Liang KY, et al. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet* 2000 Dec;67(6):1611-6.
- (62) Summerfeldt LJ, Richter MA, Antony MM, Swinson RP. Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behav Res Ther* 1999 Apr;37(4):297-311.
- (63) Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007 Dec 5;144B(8):1027-33.
- (64) Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 2002 Jul 8;114(5):541-52.
- (65) Shugart YY, Samuels J, Willour VL, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, et al. Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry* 2006 Aug;11(8):763-70.
- (66) Samuels JF. Recent advances in the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009 Aug;11(4):277-82.
- (67) Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, Burg M, Nahmani A, Frydman M, et al. Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004 Apr 1;126B(1):99-105.
- (68) Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, Teshima I, Schachar R. Velo-cardio-facial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet* 2001 May 8;105(4):354-62.
- (69) Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Apr 29;94(9):4572-5.
- (70) Azzam A, Mathews CA. Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyl-transferase gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003 Nov 15;123B(1):64-9.
- (71) Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gomez A, de la Fuente JR, Nicolini H. Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2001 Apr 8;105(3):279-82.
- (72) Camarena B, Cruz C, de la Fuente JR, Nicolini H. A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998;8(4):255-7.

- (73) Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, Knowles JA, Moolman-Smook JC, et al. Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2004 Sep 30;128(2):175-82.
- (74) Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1996 Dec;1(6):461-5.
- (75) Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett* 1997 Aug 1;231(1):1-4.
- (76) Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, et al. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003 Mar;13(2):93-8.
- (77) Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernandez S, de la Fuente JR, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 Sep;4(3):269-72.
- (78) Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999 Sep;4(5):463-6.
- (79) Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav* 2004 Apr;3(2):75-9.
- (80) Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006 May;78(5):815-26.
- (81) Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F, et al. 5HT1Dbeta Receptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry* 2002;7(7):805-9.
- (82) Mundo E, Richter MA, Sam F, Macciardi F, Kennedy JL. Is the 5-HT(1Dbeta) receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 2000 Jul;157(7):1160-1.
- (83) Camarena B, Aguilar A, Loyzaga C, Nicolini H. A family-based association study of the 5-HT-1Dbeta receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004 Mar;7(1):49-53.
- (84) Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000 May;10(3):205-9.
- (85) Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, et al. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7(10):1054-7.

-
- (86) Di BD, Cavallini MC, Bellodi L. No association between obsessive-compulsive disorder and the 5-HT(1Dbeta) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002 Oct;159(10):1783-5.
- (87) Di BD, Erzegovesi S, Cavallini MC, Bellodi L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J* 2002;2(3):176-81.
- (88) Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Jul;63(7):769-76.
- (89) Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004 Aug;174(4):530-8.
- (90) Arnold PD, Zai G, Richter MA. Genetics of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004 Aug;6(4):243-54.
- (91) Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Jul;63(7):778-85.
- (92) Delorme R, Krebs MO, Chabane N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC, et al. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuroreport* 2004 Mar 22;15(4):699-702.
- (93) Maggini C, Ampollini P, Gariboldi S, Cella PL, Peqlizza L, Marchesi C. The Parma High School Epidemiological Survey: obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001 Jun;103(6):441-6.
- (94) Degonda M, Wyss M, Angst J. The Zurich Study. XVIII. Obsessive-compulsive disorders and syndromes in the general population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243(1):16-22.
- (95) Fireman B, Koran LM, Leventhal JL, Jacobson A. The prevalence of clinically recognized obsessive-compulsive disorder in a large health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 2001 Nov;158(11):1904-10.
- (96) Cilicilli AS, Telcioglu M, Askin R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. *Compr Psychiatry* 2004 Sep;45(5):367-74.
- (97) Henderson S, Andrews G, Hall W. Australia's mental health: an overview of the general population survey. *Aust N Z J Psychiatry* 2000 Apr;34(2):197-205.
- (98) Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR, Joyce PR, Oakley-Browne MA. Christchurch Psychiatric Epidemiology Study, Part I: Methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 1989 Sep;23(3):315-26.
- (99) Wittchen HU, Essau CA, von ZD, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241(4):247-58.

- (100) Faravelli C, Abrardi L, Bartolozzi D, Cecchi C, Cosci F, D'Adamo D, et al. The Sesto Fiorentino study: background, methods and preliminary results. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in an Italian community sample using clinical interviewers. *Psychother Psychosom* 2004 Jul;73(4):216-25.
- (101) Faravelli C, Abrardi L, Bartolozzi D, Cecchi C, Cosci F, D'Adamo D, et al. The Sesto Fiorentino study: point and one-year prevalences of psychiatric disorders in an Italian community sample using clinical interviewers. *Psychother Psychosom* 2004 Jul;73(4):226-34.
- (102) Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Rahgozar M, Noorbala AA, Davidian H, Afzali HM, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in Iran. *BMC Psychiatry* 2004 Feb 14;4:2.
- (103) Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 1997 Dec;171:524-9.
- (104) Chen CN, Wong J, Lee N, Chan-Ho MW, Lau JT, Fung M. The Shatin community mental health survey in Hong Kong. II. Major findings. *Arch Gen Psychiatry* 1993 Feb;50(2):125-33.
- (105) Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, et al. The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain--initial findings from the household survey. *Int Rev Psychiatry* 2003 Feb;15(1-2):29-42.
- (106) Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *J Anxiety Disord* 2000 May;14(3):263-79.
- (107) Zohar AH, Bruno R. Normative and pathological obsessive-compulsive behavior and ideation in childhood: a question of timing. *J Child Psychol Psychiatry* 1997 Nov;38(8):993-9.
- (108) Apter A, Fallon TJ, Jr., King RA, Ratzoni G, Zohar AH, Binder M, et al. Obsessive-compulsive characteristics: from symptoms to syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996 Jul;35(7):907-12.
- (109) Canals J, Domenech E, Carbajo G, Blade J. Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta Psychiatr Scand* 1997 Oct;96(4):287-94.
- (110) Tadaï T, Nakamura M, Okazaki S, Nakajima T. The prevalence of obsessive-compulsive disorder in Japan: a study of students using the Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory and DSM-III-R. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995 Mar;49(1):39-41.
- (111) Brynska A, Wolanczyk T. Epidemiology and phenomenology of obsessive-compulsive disorder in non-referred young adolescents: a Polish perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005 Sep;14(6):319-27.
- (112) Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. Impulse control disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005 Feb;59(1):30-7.

-
- (113) Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *J Psychiatr Res* 2004 Jul;38(4):403-11.
- (114) Nestadt G, Samuels JF, Romanoski AJ, Folstein MF, McHugh PR. Obsessions and compulsions in the community. *Acta Psychiatr Scand* 1994 Apr;89(4):219-24.
- (115) Lewis A. Problems of Obsessional Illness: (Section of Psychiatry). *Proc R Soc Med* 1936 Feb;29(4):325-36.
- (116) Breslau J, Aguilar-Gaxiola S, Kendler KS, Su M, Williams D, Kessler RC. Specifying race-ethnic differences in risk for psychiatric disorder in a USA national sample. *Psychol Med* 2006 Jan;36(1):57-68.
- (117) Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Waller JL, Addy CL, McKeown RE, Jackson KL, et al. Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996 Jul;35(7):898-906.
- (118) Thomsen PH. Children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: an analysis of sociodemographic background. A case-control study. *Psychopathology* 1994;27(6):303-11.
- (119) Greenberg ED. Obsessive-compulsive neurosis and season of birth. *Biol Psychiatry* 1981 May;16(5):513-6.
- (120) Atladottir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Variation in incidence of neurodevelopmental disorders with season of birth. *Epidemiology* 2007 Mar;18(2):240-5.
- (121) Fontenelle LF, Hasler G. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Jan 1;32(1):1-15.
- (122) Atladottir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders: a Danish cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 Feb;161(2):193-8.
- (123) Snowdon J. Family-size and birth-order in obsessional neurosis. *Acta Psychiatr Scand* 1979 Jul;60(1):121-8.
- (124) Coryell W. Obsessive-compulsive disorder and primary unipolar depression. Comparisons of background, family history, course, and mortality. *J Nerv Ment Dis* 1981 Apr;169(4):220-4.
- (125) Nestadt G, Bienvenu OJ, Cai G, Samuels J, Eaton WW. Incidence of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Nerv Ment Dis* 1998 Jul;186(7):401-6.
- (126) Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Int Rev Psychiatry* 2003 Feb;15(1-2):178-84.
- (127) Kayton L, Borge GF. Birth order and the obsessive-compulsive character. *Arch Gen Psychiatry* 1967 Dec;17(6):751-4.

- (128) Okasha A, Ragheb K, Attia AH, Seif el DA, Okasha T, Ismail R. Prevalence of obsessive compulsive symptoms (OCS) in a sample of Egyptian adolescents. *Encephale* 2001 Jan;27(1):8-14.
- (129) Janssen HJ, Cuisinier MC, Hoogduin KA, de Graauw KP. Controlled prospective study on the mental health of women following pregnancy loss. *Am J Psychiatry* 1996 Feb;153(2):226-30.
- (130) Geller PA, Klier CM, Neugebauer R. Anxiety disorders following miscarriage. *J Clin Psychiatry* 2001 Jun;62(6):432-8.
- (131) Uguz F, Akman C, Kaya N, Cilli AS. Postpartum-onset obsessive-compulsive disorder: incidence, clinical features, and related factors. *J Clin Psychiatry* 2007 Jan;68(1):132-8.
- (132) Nelson E, Rice J. Stability of diagnosis of obsessive-compulsive disorder in the Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Psychiatry* 1997 Jun;154(6):826-31.
- (133) Jordan BK, Schlenger WE, Hough R, Kulka RA, Weiss D, Fairbank JA, et al. Lifetime and current prevalence of specific psychiatric disorders among Vietnam veterans and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991 Mar;48(3):207-15.
- (134) Boudreaux E, Kilpatrick DG, Resnick HS, Best CL, Saunders BE. Criminal victimization, posttraumatic stress disorder, and comorbid psychopathology among a community sample of women. *J Trauma Stress* 1998 Oct;11(4):665-78.
- (135) Maes M, Mylle J, Delmeire L, Altamura C. Psychiatric morbidity and comorbidity following accidental man-made traumatic events: incidence and risk factors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250(3):156-62.
- (136) Fernandez CE, Lopez-Ibor AJ. [Use of monochlorimipramine in psychiatric patients who are resistant to other therapy]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1967 Jun;26(2):119-47.
- (137) Yaryura-Tobias JA, Bhagavan HN. L-tryptophan in obsessive-compulsive disorders. *Am J Psychiatry* 1977 Nov;134(11):1298-9.
- (138) Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornestedt L, Traskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980 Nov;37(11):1281-5.
- (139) Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry* 1985 Nov;20(11):1174-88.
- (140) Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987 Nov;44(11):946-51.
- (141) Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL, Berg CJ, Lake CR. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987 Mar;44(3):219-25.

-
- (142) Benkelfat C, Murphy DL, Zohar J, Hill JL, Grover G, Insel TR. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Jan;46(1):23-8.
- (143) Stern L, Zohar J, Cohen R, Sasson Y. Treatment of severe, drug resistant obsessive compulsive disorder with the 5HT1D agonist sumatriptan. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998 Dec;8(4):325-8.
- (144) Hanna GL, Yuwiler A, Cantwell DP. Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1991 Apr 15;29(8):738-44.
- (145) Kruesi MJ, Rapoport JL, Hamburger S, Hibbs E, Potter WZ, Lenane M, et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression, and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1990 May;47(5):419-26.
- (146) Altemus M, Pigott T, Kalogeras KT, Demitrack M, Dubbert B, Murphy DL, et al. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Jan;49(1):9-20.
- (147) Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJ, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W, et al. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Jan;49(1):29-36.
- (148) Pandey SC, Kim SW, Davis JM, Pandey GN. Platelet serotonin-2 receptors in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993 Mar 1;33(5):367-72.
- (149) Bembenek A. [Seasonality of birth in schizophrenia patients. Literature review]. *Psychiatr Pol* 2005 Mar;39(2):259-70.
- (150) Weizman A, Carmi M, Hermesh H, Shahar A, Apter A, Tyano S, et al. High-affinity imipramine binding and serotonin uptake in platelets of eight adolescent and ten adult obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1986 Mar;143(3):335-9.
- (151) Bastani B, Arora RC, Meltzer HY. Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry* 1991 Jul 15;30(2):131-9.
- (152) Black DW, Kelly M, Myers C, Noyes R, Jr. Tritiated imipramine binding in obsessive-compulsive volunteers and psychiatrically normal controls. *Biol Psychiatry* 1990 Feb 1;27(3):319-27.
- (153) Kim SW, Dysken MW, Pandey GN, Davis JM. Platelet 3H-imipramine binding sites in obsessive-compulsive behavior. *Biol Psychiatry* 1991 Sep 1;30(5):467-74.
- (154) Charney DS, Goodman WK, Price LH, Woods SW, Rasmussen SA, Heninger GR. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988 Feb;45(2):177-85.
- (155) Delgado PL, Charney DS, Price LH, Landis H, Heninger GR. Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 1989;45(24):2323-32.

- (156) Hollander E, Fay M, Cohen B, Campeas R, Gorman JM, Liebowitz MR. Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry* 1988 Aug;145(8):1015-7.
- (157) Hollander E, DeCaria CM, Nitsescu A, Gully R, Suckow RF, Cooper TB, et al. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Jan;49(1):21-8.
- (158) Pigott TA, Zohar J, Hill JL, Bernstein SE, Grover GN, Zohar-Kadouch RC, et al. Metergoline blocks the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1991 Mar 1;29(5):418-26.
- (159) McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK, Price LH. Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1999 Jan;24(1):1-24.
- (160) Ho Pian KL, Westenberg HG, den Boer JA, de Bruin WI, van Rijk PP. Effects of meta-chlorophenylpiperazine on cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder and controls. *Biol Psychiatry* 1998 Sep 1;44(5):367-70.
- (161) Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Cheslow DL, Hamburger SD, et al. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991 Oct;48(10):922-7.
- (162) Knesevich JW. Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with clonidine hydrochloride. *Am J Psychiatry* 1982 Mar;139(3):364-5.
- (163) Hollander E, DeCaria C, Gully R, Nitsescu A, Suckow RF, Gorman JM, et al. Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1991 Jan;36(1):1-17.
- (164) Lee MA, Cameron OG, Gurguis GN, Glitz D, Smith CB, Hariharan M, et al. Alpha 2-adrenoreceptor status in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990 May 15;27(10):1083-93.
- (165) Benkelfat C, Mefford IN, Masters CF, Nordahl TE, King AC, Cohen RM, et al. Plasma catecholamines and their metabolites in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1991 Jun;37(3):321-31.
- (166) Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004 Oct;65(10):1394-9.
- (167) Goodman WK, McDougale CJ, Price LH, Riddle MA, Pauls DL, Leckman JF. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry* 1990 Aug;51 Suppl:36-43.
- (168) Creese I, Iversen SD. The role of forebrain dopamine systems in amphetamine induced stereotyped behavior in the rat. *Psychopharmacologia* 1974;39(4):345-57.

-
- (169) Nordstrom EJ, Burton FH. A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):617-25, 524.
- (170) McGrath MJ, Campbell KM, Parks CR, Burton FH. Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 2000 Sep 15;877(1):23-30.
- (171) Campbell KM, de LL, Severynse DM, Caron MG, McGrath MJ, Sparber SB, et al. OCD-Like behaviors caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D1+ neurons. *J Neurosci* 1999 Jun 15;19(12):5044-53.
- (172) McGrath MJ, Campbell KM, Veldman MB, Burton FH. Anxiety in a transgenic mouse model of cortical-limbic neuro-potentiated compulsive behavior. *Behav Pharmacol* 1999 Sep;10(5):435-43.
- (173) Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR, Zhuang X. Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *BMC Biol* 2005;3:4.
- (174) McDougle CJ, Goodman WK, Delgado PL, Price LH. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1989 Oct;146(10):1350-1.
- (175) Satel SL, McDougle CJ. Obsessions and compulsions associated with cocaine abuse. *Am J Psychiatry* 1991 Jul;148(7):947.
- (176) Rosse RB, McCarthy MF, Alim TN, Deutsch SI. Saccadic distractibility in cocaine dependent patients: a preliminary laboratory exploration of the cocaine-OCD hypothesis. *Drug Alcohol Depend* 1994 Mar;35(1):25-30.
- (177) Pitchot W, Hansenne M, Moreno AG, Ansseau M. Growth hormone response to apomorphine in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1996 Nov;21(5):343-5.
- (178) Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Arancio C, Bertani A. Dopamine function in obsessive-compulsive disorder: growth hormone response to apomorphine stimulation. *Biol Psychiatry* 1997 Nov 15;42(10):889-97.
- (179) Brambilla F, Perna G, Bussi R, Bellodi L. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology* 2000 Apr;25(3):301-10.
- (180) McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Aug;57(8):794-801.
- (181) McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Apr;51(4):302-8.
- (182) Declodt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:233-42.

- (183) Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 May;27(3):333-46.
- (184) Kim SW, Shin IS, Kim JM, Youn T, Yang SJ, Hwang MY, et al. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2009 Jul;32(4):224-6.
- (185) Englisch S, Esslinger C, Inta D, Weinbrenner A, Peus V, Gutschalk A, et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol* 2009 Jul;32(4):227-9.
- (186) Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 14:11-7.
- (187) Carlsson ML. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Dec;102(6):401-13.
- (188) Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 2005 Sep;30(9):1735-40.
- (189) Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007 Dec;17(6):761-7.
- (190) Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005 Sep 1;58(5):424-8.
- (191) Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Jan 6;95(1):316-21.
- (192) Shen J, Petersen KF, Behar KL, Brown P, Nixon TW, Mason GF, et al. Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo ¹³C NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Jul 6;96(14):8235-40.
- (193) Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Jun;46(6):518-23.
- (194) Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988 Dec;145(12):1560-3.
- (195) Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004 Feb;72(3):195-221.
- (196) Whiteside SP, Port JD, Deacon BJ, Abramowitz JS. A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 2006 Mar 31;146(2):137-47.

-
- (197) Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 Sep;39(9):1096-103.
- (198) Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, et al. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004 Sep;43(9):1146-53.
- (199) Yucel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007 Aug;64(8):946-55.
- (200) Yucel M, Wood SJ, Wellard RM, Harrison BJ, Fornito A, Pujol J, et al. Anterior cingulate glutamate-glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2008 Jun;42(6):467-77.
- (201) Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000 May;157(5):683-94.
- (202) Dale RC. Autoimmunity and the basal ganglia: new insights into old diseases. *QJM* 2003 Mar;96(3):183-91.
- (203) Dale RC, Heyman I, Giovannoni G, Church AW. Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2005 Oct;187:314-9.
- (204) Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989 Feb;146(2):246-9.
- (205) Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, Mittleman BB, Giedd J, Rapoport JL, et al. A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Am J Psychiatry* 1998 Nov;155(11):1592-8.
- (206) Hornig M, Solbrig M, Horscroft N, Weissenbock H, Lipkin WI. Borna disease virus infection of adult and neonatal rats: models for neuropsychiatric disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;253:157-77.
- (207) Bode L, Durrwald R, Rantam FA, Ferszt R, Ludwig H. First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Mol Psychiatry* 1996 Jul;1(3):200-12.
- (208) Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, et al. Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies--the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry* 2001 Jul;6(4):481-91.
- (209) Werner-Keiss N, Garten W, Richt JA, Porombka D, Algermissen D, Herzog S, et al. Restricted expression of Borna disease virus glycoprotein in brains of experimentally infected Lewis rats. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008 Dec;34(6):590-602.

- (210) Narayan O, Herzog S, Frese K, Scheefers H, Rott R. Behavioral disease in rats caused by immunopathological responses to persistent borna virus in the brain. *Science* 1983 Jun 24;220(4604):1401-3.
- (211) Stitz L, Dietzschold B, Carbone KM. Immunopathogenesis of Borna disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;190:75-92.
- (212) Bilzer T, Stitz L. Immunopathogenesis of virus diseases affecting the central nervous system. *Crit Rev Immunol* 1996;16(2):145-222.
- (213) Dietrich DE, Zhang Y, Bode L, Munte TF, Hauser U, Schmorl P, et al. Brain potential amplitude varies as a function of Borna disease virus-specific immune complexes in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2005 Jun;10(6):515, 519-5, 520.
- (214) Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000 Sep;23(3):563-86.
- (215) Pena-Garijo J, Ruiperez-Rodriguez MA, Barros-Loscertales A. [The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (I)]. *Rev Neurol* 2010 Apr 16;50(8):477-85.
- (216) Rapoport JL. The biology of obsessions and compulsions. *Sci Am* 1989 Mar;260(3):82-9.
- (217) Rapoport JL. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1991 Aug;5(1):1-10.
- (218) Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Sep;49(9):681-9.
- (219) McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994 Apr;164(4):459-68.
- (220) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-81.
- (221) Mataix-Cols D, van den Heuvel OA. Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006 Jun;29(2):391-410, viii.
- (222) Hurd YL, Suzuki M, Sedvall GC. D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat* 2001 Jul;22(1-2):127-37.
- (223) van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009 Apr;132(Pt 4):853-68.
- (224) van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van HJ, et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Mar;62(3):301-9.

-
- (225) Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Jun;22(3):309-17.
- (226) Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy DL. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988 Dec;145(12):1521-5.
- (227) Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 1996;32(1):167-73.
- (228) Dell'Osso B, Allen A, Hollander E. Fluvoxamine: a selective serotonin re-uptake inhibitor for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2005 Dec;6(15):2727-40.
- (229) Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT, Yang H, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003 Jun;64(6):640-7.
- (230) Lopez-Ibor JJJ, Saiz J, Cottraux J, Note I, Vinas R, Bourgeois M, et al. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996 May;6(2):111-8.
- (231) Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993 Jun;3(2):143-52.
- (232) Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995 Apr;52(4):289-95.
- (233) Bogetto F, Albert U, Maina G. Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder: efficacy and tolerability of a rapid titration regimen. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002 Jun;12(3):181-6.
- (234) Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2003 Sep;64(9):1113-21.
- (235) Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996 Oct;169(4):468-74.
- (236) Ninan PT. Obsessive-compulsive disorder: implications of the efficacy of an SSRI, paroxetine. *Psychopharmacol Bull* 2003;37 Suppl 1:89-96.
- (237) Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang HK, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Mar;16(2):75-86.

- (238) Stein DJ, Carey PD, Lochner C, Seedat S, Fineberg N, Andersen EW. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. *CNS Spectr* 2008 Jun;13(6):492-8.
- (239) Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin* 2007 Apr;23(4):701-11.
- (240) Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006 Jun;29(2):553-84, xi.
- (241) Hollander E, Baldini RN, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003 Dec;6(4):397-401.
- (242) Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 Jan;15(1):69-74.
- (243) Li X, May RS, Tolbert LC, Jackson WT, Fournoy JM, Baxter LR. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2005 Jun;66(6):736-43.
- (244) Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, Murphy TK, Yang MC, Blier P, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004 Mar 1;55(5):553-5.
- (245) Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004 Apr;65(4):565-8.
- (246) Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 May;17(3):115-9.
- (247) Denys D, De GF, van Megen HJ, Westenberg HG. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004 Aug;65(8):1040-8.
- (248) Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van AM, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]. *BMC Psychiatry* 2005;5:5.
- (249) Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005 Jul;20(4):223-6.
- (250) Vulink NC, Denys D, Fluitman SB, Meinardi JC, Westenberg HG. Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 76 patients. *J Clin Psychiatry* 2009 Jul;70(7):1001-8.

- (251) Fineberg NA, Stein DJ, Premkumar P, Carey P, Sivakumaran T, Vythilingum B, et al. Adjunctive quetiapine for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of randomized controlled treatment trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2006 Nov;21(6):337-43.
- (252) McLean PD, Whittal ML, Thordarson DS, Taylor S, Sochting I, Koch WJ, et al. Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol* 2001 Apr;69(2):205-14.
- (253) Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998 Nov 9;84(1):1-6.
- (254) Stein DJ, Denys D, Gloster AT, Hollander E, Leckman JF, Rauch SL, et al. Obsessive-compulsive disorder: diagnostic and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 2009 Sep;32(3):665-85.
- (255) Tolin DF, Hannan S, Maltby N, Diefenbach GJ, Worhunsky P, Brady RE. A randomized controlled trial of self-directed versus therapist-directed cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder patients with prior medication trials. *Behav Ther* 2007 Jun;38(2):179-91.
- (256) Simpson HB, Liebowitz MR, Foa EB, Kozak MJ, Schmidt AB, Rowan V, et al. Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2004;19(4):225-33.
- (257) Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Jan;162(1):151-61.
- (258) Kuzma JM, Black DW. Integrating pharmacotherapy and psychotherapy in the management of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004 Aug;6(4):268-73.
- (259) Barcia JA, Bertolin-Guillen JM, Barcia-Gonzalez J, Campos J, Hernandez ME. [Present status of psychosurgery in Spain]. *Neurocirugia (Astur)* 2007 Aug;18(4):301-11.
- (260) Shah DB, Pesiridou A, Baltuch GH, Malone DA, O'Reardon JP. Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician. *Psychiatry (Edgmont)* 2008 Sep;5(9):24-33.
- (261) van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Dolan RJ, Cath DC, Boellaard R, et al. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2004 Dec 30;132(3):225-37.
- (262) Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am* 2003 Apr;14(2):199-212.
- (263) FOLTZ EL, WHITE LE, Jr. Pain "relief" by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg* 1962 Feb;19:89-100.

- (264) Kim CH, Chang JW, Koo MS, Kim JW, Suh HS, Park IH, et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003 Apr;107(4):283-90.
- (265) Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):269-75.
- (266) Jung HH, Kim CH, Chang JH, Park YG, Chung SS, Chang JW. Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84(4):184-9.
- (267) Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassem EH, Alpert NM, Price BH, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001 Nov 1;50(9):659-67.
- (268) Oliver B, Gascon J, Aparicio A, Ayats E, Rodriguez R, Maestro De Leon JL, et al. Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;81(1-4):90-5.
- (269) Liu K, Zhang H, Liu C, Guan Y, Lang L, Cheng Y, et al. Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J Clin Neurosci* 2008 Jun;15(6):622-9.
- (270) Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N, Greenup J, Chen C, Hafner RJ. Stereotactic limbic leucotomy: a preliminary report on forty patients. *Br J Psychiatry* 1973 Aug;123(573):141-8.
- (271) Lippitz B, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Obsessive compulsive disorder and the right hemisphere: topographic analysis of lesions after anterior capsulotomy performed with thermocoagulation. *Acta Neurochir Suppl* 1997;68:61-3.
- (272) Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery* 1999 Mar;44(3):452-8.
- (273) Schlaepfer TE, Lieb K. Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 2005 Oct 22;366(9495):1420-2.
- (274) Christie B. Neurosurgery for mentally ill given go ahead in Scotland. *BMJ* 1996 Sep 14;313(7058):644.
- (275) Bear RE, Fitzgerald P, Rosenfeld JV, Bittar RG. Neurosurgery for obsessive-compulsive disorder: contemporary approaches. *J Clin Neurosci* 2010 Jan;17(1):1-5.
- (276) Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res Notes* 2010;3:60.
- (277) Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003 Jun;52(6):1263-72.

-
- (278) Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005 Mar 1;57(5):510-6.
- (279) Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg* 2003 May;98(5):1104-8.
- (280) Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999 Oct 30;354(9189):1526.
- (281) Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003 Apr;107(4):275-82.
- (282) Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 2004 Oct;101(4):682-6.
- (283) Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003 Dec;26(4):293-9.
- (284) Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008 Nov 13;359(20):2121-34.
- (285) Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, Velasco M, Nicolini H, Velasco AL, et al. Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97(Pt 2):393-8.
- (286) Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Jan 1;65(1):75-83.
- (287) Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JM, Lerner G, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995 May;52(5):393-8.
- (288) Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Jul;53(7):577-84.
- (289) Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, Savage CR, Olivares MJ, et al. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Jul;53(7):625-32.

- (290) Rosenberg DR, Averbach DH, O'Hearn KM, Seymour AB, Birmaher B, Sweeney JA. Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Sep;54(9):831-8.
- (291) Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Oct;56(10):913-9.
- (292) Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, Mac Master FP, et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000 May;57(5):449-56.
- (293) Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, Youn T, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(3):342-9.
- (294) Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, et al. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2004 Jun;161(6):1049-56.
- (295) Ha TH, Yoon U, Lee KJ, Shin YW, Lee JM, Kim IY, et al. Fractal dimension of cerebral cortical surface in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 2005 Aug 12;384(1-2):172-6.
- (296) Atmaca M, Yildirim BH, Ozdemir BH, Aydin BA, Tezcan AE, Ozler AS. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006 Aug 30;30(6):1051-7.
- (297) Jin LK, Wook SY, Wee H, Youn KY, Kwon JS. Gray matter volume reduction in obsessive-compulsive disorder with schizotypal personality trait. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006 Aug 30;30(6):1146-9.
- (298) Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, et al. Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Sep;54(9):824-30.
- (299) Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 Jan 30;31(1):46-52.
- (300) Cardoner N, Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Harrison BJ, Deus J, et al. Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage* 2007 Nov 15;38(3):413-21.
- (301) Levine JB, Gruber SA, Baird AA, Yurgelun-Todd D. Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: an exploratory study using functional magnetic resonance imaging data. *Compr Psychiatry* 1998 Sep;39(5):308-11.
- (302) Pena-Garijo J, Ruiperez-Rodriguez MA, Barros-Loscertales A. [The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (II)]. *Rev Neurol* 2010 May 1;50(9):541-50.

-
- (303) Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Pifarre J, Capdevila A, et al. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999 Apr 1;45(7):891-7.
- (304) Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005 Jan 15;24(2):495-503.
- (305) Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005 Apr 15;57(8):901-10.
- (306) Friedlander L, Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev* 2006 Jan;26(1):32-49.
- (307) van der Wee NJ, Ramsey NF, Jansma JM, Denys DA, van Megen HJ, Westenberg HM, et al. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage* 2003 Dec;20(4):2271-80.
- (308) Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res* 2005 Jul 30;139(2):101-14.
- (309) Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, et al. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005 Feb 1;57(3):287-94.
- (310) Viard A, Flament MF, Artiges E, Dehaene S, Naccache L, Cohen D, et al. Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychol Med* 2005 Jul;35(7):1007-17.
- (311) Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Dougherty D, Kendrick A, Curran T, et al. Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9(4):568-73.
- (312) Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;(35):26-37.
- (313) Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF, Friedland RP, Rapoport J, Rapoport SI. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988 Sep;145(9):1089-93.
- (314) Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, et al. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 2008 Jul;109(1-2):117-26.
- (315) Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004 Nov 15;132(1):69-79.

- (316) Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD, Mamourian AC. Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007 Oct 15;62(8):901-9.
- (317) Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, del CN, et al. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2007 Dec;130(Pt 12):3223-36.
- (318) Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van OP, Uylings HB, et al. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Nov;63(11):1225-36.
- (319) Rauch SL, Wedig MM, Wright CI, Martis B, McMullin KG, Shin LM, et al. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007 Feb 1;61(3):330-6.
- (320) Rauch SL, Whalen PJ, Savage CR, Curran T, Kendrick A, Brown HD, et al. Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 1997;5(2):124-32.
- (321) Woolley J, Heyman I, Brammer M, Frampton I, McGuire PK, Rubia K. Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control. *Br J Psychiatry* 2008 Jan;192(1):25-31.
- (322) Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2000 Jul;34(4-5):317-24.
- (323) Cannistraro PA, Wright CI, Wedig MM, Martis B, Shin LM, Wilhelm S, et al. Amygdala responses to human faces in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004 Dec 15;56(12):916-20.
- (324) Schienle A, Schafer A, Stark R, Walter B, Vaitl D. Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Int J Psychophysiol* 2005 Jul;57(1):69-77.
- (325) Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Jun;61(6):564-76.
- (326) Shin YW, Kwon JS, Kim JJ, Kang DH, Youn T, Kang KW, et al. Altered neural circuit for working memory before and after symptom provocation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2006 May;113(5):420-9.
- (327) Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Jr., Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Feb;53(2):109-13.
- (328) Mitterschiffthaler MT, Ettinger U, Mehta MA, Mataix-Cols D, Williams SC. Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. *J Magn Reson Imaging* 2006 Jun;23(6):851-61.

- (329) Palomo T, Jiménez-Arriero MA. Manual de Psiquiatría. 1 ed. Madrid: 2009.
- (330) Buzsáki G. Rhythms of the brain . New York: Oxford University Press ; 2006.
- (331) Clark CR, Galletly CA, Ash DJ, Moores KA, Penrose RA, McFarlane AC. Evidence-based medicine evaluation of electrophysiological studies of the anxiety disorders. Clin EEG Neurosci 2009 Apr;40(2):84-112.
- (332) Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS, Murphy DL. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 1983 Jul;18(7):741-51.
- (333) Kuskowski MA, Malone SM, Kim SW, Dysken MW, Okaya AJ, Christensen KJ. Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 1993 Mar 15;33(6):423-30.
- (334) Christensen KJ, Kim SW, Dysken MW, Hoover KM. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 1992 Jan 1;31(1):4-18.
- (335) McCarthy PR, Ray WJ, Foa EB. Cognitive influences on electrocortical and heart rate activity in obsessive-compulsive disorder. Int J Psychophysiol 1995 Apr;19(3):215-22.
- (336) Molina V, Montz R, Perez-Castejon MJ, Martin-Loeches M, Carreras JL, Calcedo A, et al. Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-compulsive disorder. A preliminary study. Neuropsychobiology 1995;32(3):139-48.
- (337) Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. Arch Gen Psychiatry 1994 Jan;51(1):62-70.
- (338) Pogarell O, Juckel G, Mavrogiorgou P, Mulert C, Folkerts M, Hauke W, et al. Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive-compulsive disorder. Int J Psychophysiol 2006 Oct;62(1):87-92.
- (339) Prichep LS, Mas F, Hollander E, Liebowitz M, John ER, Almas M, et al. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 1993 Apr;50(1):25-32.
- (340) Sherlin L, Congedo M. Obsessive-compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). Neurosci Lett 2005 Oct 21;387(2):72-4.
- (341) Simpson HB, Tenke CE, Towey JB, Liebowitz MR, Bruder GE. Symptom provocation alters behavioral ratings and brain electrical activity in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. Psychiatry Res 2000 Aug 21;95(2):149-55.
- (342) Locatelli M, Bellodi L, Grassi B, Scarone S. EEG power modifications in obsessive-compulsive disorder during olfactory stimulation. Biol Psychiatry 1996 Mar 1;39(5):326-31.

- (343) Karadag F, Oguzhanoglu NK, Kurt T, Oguzhanoglu A, Atesci F, Ozdel O. Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder. *Int J Neurosci* 2003 Jun;113(6):833-47.
- (344) Tot S, Ozge A, Comelekoglu U, Yazici K, Bal N. Association of QEEG findings with clinical characteristics of OCD: evidence of left frontotemporal dysfunction. *Can J Psychiatry* 2002 Aug;47(6):538-45.
- (345) Nolfé G, Serra FP, Palma V, Buscaino GA. Brainstem involvement in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychol* 1998 May;48(1):69-77.
- (346) Kim YY, Yoo SY, Kim MS, Kwon JS. Equivalent current dipole of word repetition effects in patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain Topogr* 2006;18(3):201-12.
- (347) Kim MS, Kim YY, Kim EN, Lee KJ, Ha TH, Kwon JS. Implicit and explicit memory in patients with obsessive-compulsive disorder: an event-related potential study. *J Psychiatr Res* 2006 Sep;40(6):541-9.
- (348) Ciesielski KT, Beech HR, Gordon PK. Some electrophysiological observations in obsessional states. *Br J Psychiatry* 1981 Jun;138:479-84.
- (349) Rossi S, Bartalini S, Ulivelli M, Mantovani A, Di MA, Goracci A, et al. Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005 Jan 1;57(1):16-20.
- (350) Rossini PM, Babiloni C, Babiloni F, Ambrosini A, Onorati P, Carducci F, et al. "Gating" of human short-latency somatosensory evoked cortical responses during execution of movement. A high resolution electroencephalography study. *Brain Res* 1999 Oct 2;843(1-2):161-70.
- (351) Hallett M. Disorder of movement preparation in dystonia. *Brain* 2000 Sep;123 (Pt 9):1765-6.
- (352) Ulivelli M, Rossi S, Pasqualetti P, Rossini PM, Ghiglieri O, Passero S, et al. Time course of frontal somatosensory evoked potentials. Relation to L-dopa plasma levels and motor performance in PD. *Neurology* 1999 Oct 22;53(7):1451-7.
- (353) Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998 Jul;121 (Pt 7):1195-212.
- (354) Savage CR, Weilburg JB, Duffy FH, Baer L, Shera DM, Jenike MA. Low-level sensory processing in obsessive-compulsive disorder: an evoked potential study. *Biol Psychiatry* 1994 Feb 15;35(4):247-52.
- (355) Mavrogiorgou P, Juckel G, Frodl T, Gallinat J, Hauke W, Zaudig M, et al. P300 subcomponents in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2002 Nov;36(6):399-406.
- (356) de Groot CM, Torello MW, Boutros NN, Allen R. Auditory event-related potentials and statistical probability mapping in obsessive-compulsive disorder. *Clin Electroencephalogr* 1997 Jul;28(3):148-54.

- (357) Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Rada D, Dengler R, Emrich HM, et al. Discrepant target detection and action monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001 Nov 30;108(2):101-10.
- (358) Miyata A, Matsunaga H, Kiriike N, Iwasaki Y, Takei Y, Yamagami S. Event-related potentials in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998 Oct;52(5):513-8.
- (359) Morault PM, Bourgeois M, Laville J, Bensch C, Paty J. Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1997 Jul 1;42(1):46-56.
- (360) Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Liebowitz M, et al. Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990 Jul 15;28(2):92-8.
- (361) Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N, El NG, El Dawla AS, Sayed M, et al. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Apr;101(4):281-5.
- (362) Sanz M, Molina V, Martin-Loeches M, Calcedo A, Rubia FJ. Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res* 2001 Feb 14;101(1):75-81.
- (363) Papageorgiou C, Rabavilas A, Liappas I, Stefanis C. Do obsessive-compulsive patients and abstinent heroin addicts share a common psychophysiological mechanism? *Neuropsychobiology* 2003;47(1):1-11.
- (364) Papageorgiou CC, Rabavilas AD. Abnormal P600 in obsessive-compulsive disorder. A comparison with healthy controls. *Psychiatry Res* 2003 Jul 15;119(1-2):133-43.
- (365) Towey JP, Tenke CE, Bruder GE, Leite P, Friedman D, Liebowitz M, et al. Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology* 1994 Nov;31(6):535-43.
- (366) Näätänen. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behav Brain Res* 1990;13:pp. 201–288.
- (367) Kim MS, Kang SS, Youn T, Kang DH, Kim JJ, Kwon JS. Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2003 Jun 30;123(2):109-23.
- (368) Oades RD, Zerbin D, Dittmann-Balcar A, Eggers C. Auditory event-related potential (ERP) and difference-wave topography in schizophrenic patients with/without active hallucinations and delusions: a comparison with young obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy subjects. *Int J Psychophysiol* 1996 Jun;22(3):185-214.
- (369) McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, et al. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993 Mar;50(3):190-7.

- (370) Ford JM, White P, Lim KO, Pfefferbaum A. Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol Psychiatry* 1994 Jan 15;35(2):96-103.
- (371) Beech HR, Ciesielski KT, Gordon PK. Further observations of evoked potentials in obsessional patients. *Br J Psychiatry* 1983 Jun;142:605-9.
- (372) Roth RM, Baribeau J, Milovan D, O'Connor K, Todorov C. Procedural and declarative memory in obsessive-compulsive disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2004 Sep;10(5):647-54.
- (373) Jurado MA, Junque C, Vallejo J, Salgado P. Impairment of incidental memory for frequency in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001 Nov 30;104(3):213-20.
- (374) Kim MS, Kim YY, Yoo SY, Kwon JS. Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2007;24(1):22-31.
- (375) Santesso DL, Segalowitz SJ, Schmidt LA. Error-related electrocortical responses are enhanced in children with obsessive-compulsive behaviors. *Dev Neuropsychol* 2006;29(3):431-45.
- (376) Hajcak G, Simons RF. Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry Res* 2002 May 15;110(1):63-72.
- (377) Nieuwenhuis S, Nielen MM, Mol N, Hajcak G, Veltman DJ. Performance monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2005 Apr 15;134(2):111-22.
- (378) Luu P, Tucker DM, Derryberry D, Reed M, Poulsen C. Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. *Psychol Sci* 2003 Jan;14(1):47-53.
- (379) Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998 May 1;280(5364):747-9.
- (380) Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG. Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 2000 Jan;11(1):1-6.
- (381) O.V.Lounasmaa. *Experimental Principles and Methods* Below 1 K. Academic Press; 1974.
- (382) Okada YC, Williamson SJ, Kaufman L. Magnetic field of the human sensorimotor cortex. *Int J Neurosci* 1982 Jul;17(1):33-8.
- (383) Swinney KR, Wikswo JP, Jr. A calculation of the magnetic field of a nerve action potential. *Biophys J* 1980 Nov;32(2):719-31.
- (384) Maestu C, Gomez-Utrero E, Pineiro R, Sola RG. [Magnetoencephalography: a new functional diagnostic technique for the neurosciences]. *Rev Neurol* 1999 Jun 1;28(11):1077-90.

-
- (385) Llinás R NC. Analysis of field potentials in the Nervous Central System. Handbook of EEG and Clin Neurophysiology. Amsterdam: 1974.
- (386) Lewine JD, Orrison WW, Jr. Spike and slow wave localization by magnetoencephalography. *Neuroimaging Clin N Am* 1995 Nov;5(4):575-96.
- (387) Hamalainen MS. Magnetoencephalography: a tool for functional brain imaging. *Brain Topogr* 1992;5(2):95-102.
- (388) Williamson SJ KL. Analysis of Neuromagnetic signals. Methods of analysis of brain and electrical magnetic signals. Amsterdam: Elsevier; 1987.
- (389) Nunez PL. Estimation of large scale neocortical source activity with EEG surface Laplacians. *Brain Topogr* 1989;2(1-2):141-54.
- (390) Yamron B. Modeling closed surface geometry for skull and torso using snapping. Santa Fe, New Mexico 1996.
- (391) Hamalainen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 1994 Jan;32(1):35-42.
- (392) Maihofner C, Sperling W, Kaltenhauser M, Bleich S, de ZM, Wiltfang J, et al. Spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 2007 Jan 19;1129(1):200-5.
- (393) Maihofner C, Ropohl A, Reulbach U, Hiller M, Elstner S, Kornhuber J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport* 2005 Nov 7;16(16):1839-42.
- (394) Ropohl A, Sperling W, Elstner S, Tomandl B, Reulbach U, Kaltenhauser M, et al. Cortical activity associated with auditory hallucinations. *Neuroreport* 2004 Mar 1;15(3):523-6.
- (395) Amo C, Quesney LF, Ortiz T, Maestu F, Fernandez A, Lopez-Ibor MI, et al. Limbic paroxysmal magnetoencephalographic activity in 12 obsessive-compulsive disorder patients: a new diagnostic finding. *J Clin Psychiatry* 2004 Feb;65(2):156-62.
- (396) Amo C, Fernandez A, Leon JM, Ortiz T, Maestu F, Ferre F, et al. Paroxysmal MEG activity in obsessive compulsive patients without SSRIs therapy. *Eur Psychiatry* 2006 Mar;21(2):139-41.
- (397) Ciesielski KT, Hamalainen MS, Lesnik PG, Geller DA, Ahlfors SP. Increased MEG activation in OCD reflects a compensatory mechanism specific to the phase of a visual working memory task. *Neuroimage* 2005 Feb 15;24(4):1180-91.
- (398) Luria AH. Higher Cortical Function in Man. New York: Basic Books; 1966.
- (399) Fuster JM. The Prefrontal Cortex. 3 ed. New York: Raven Press; 1997.
- (400) Petrides M. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res* 2000 Jul;133(1):44-54.

- (401) Wang Y, Fujita I, Murayama Y. Neuronal mechanisms of selectivity for object features revealed by blocking inhibition in inferotemporal cortex. *Nat Neurosci* 2000 Aug;3(8):807-13.
- (402) Pessoa L, Gutierrez E, Bandettini P, Ungerleider L. Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance. *Neuron* 2002 Aug 29;35(5):975-87.
- (403) Pollmann S, von Cramon DY. Object working memory and visuospatial processing: functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Exp Brain Res* 2000 Jul;133(1):12-22.
- (404) Levy R, Goldman-Rakic PS. Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *J Neurosci* 1999 Jun 15;19(12):5149-58.
- (405) Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR. The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci* 2000 Mar;3(3):284-91.
- (406) Frey S, Petrides M. Orbitofrontal cortex: A key prefrontal region for encoding information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Jul 18;97(15):8723-7.
- (407) Desimone R. Visual attention mediated by biased competition in extrastriate visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998 Aug 29;353(1373):1245-55.
- (408) Constantinidis C, Williams GV, Goldman-Rakic PS. A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2002 Feb;5(2):175-80.
- (409) Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988 Dec;145(12):1560-3.
- (410) Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *Neuroimage* 1996 Dec;4(3 Pt 3):S127-S138.
- (411) Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989 Mar;2(1):23-8.
- (412) Galderisi S, Mucci A, Catapano F, D'Amato AC, Maj M. Neuropsychological slowness in obsessive-compulsive patients. Is it confined to tests involving the fronto-subcortical systems? *Br J Psychiatry* 1995 Sep;167(3):394-8.
- (413) Gross-Isseroff R, Sasson Y, Voet H, Hendler T, Luca-Haimovici K, Kandel-Sussman H, et al. Alternation learning in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1996 Apr 15;39(8):733-8.
- (414) Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1998 May;55(5):415-23.

-
- (415) Martin A, Wiggs CL, Altemus M, Rubenstein C, Murphy DL. Working memory as assessed by subject-ordered tasks in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995 Oct;17(5):786-92.
- (416) Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 2000 Jun 13;101(23):E215-E220.
- (417) Savino GV, Romanelli L, Gonzalez DL, Piro O, Valentinuzzi ME. Evidence for chaotic behavior in driven ventricles. *Biophys J* 1989 Aug;56(2):273-80.
- (418) Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996 May 11;347(9011):1312-4.
- (419) Peng C-K, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys Rev Lett* 1993 Mar 1;70(9):1343-6.
- (420) Hornero R, Aboy M, Gomez C, Hagg DS, Phillips CR. Complexity analysis of arterial pressure during periods of abrupt hemodynamic changes. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008 Feb;55(2 Pt 1):797-801.
- (421) Ossadnik SM, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Mantegna RN, Peng CK, et al. Correlation approach to identify coding regions in DNA sequences. *Biophys J* 1994 Jul;67(1):64-70.
- (422) Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 2005 Oct;116(10):2266-301.
- (423) Andrzejak RG, Lehnertz K, Mormann F, Rieke C, David P, Elger CE. Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: dependence on recording region and brain state. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2001 Dec;64(6 Pt 1):061907.
- (424) H.Haken. Nonlinearities in Biology: The Brain as an Example. *Lecture Notes in Physics* 2000;542.
- (425) Fernandez A, Hornero R, Gomez C, Turrero A, Gil-Gregorio P, Matias-Santos J, et al. Complexity analysis of spontaneous brain activity in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: an MEG study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010 Apr;24(2):182-9.
- (426) Li Y, Tong S, Liu D, Gai Y, Wang X, Wang J, et al. Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clin Neurophysiol* 2008 Jun;119(6):1232-41.
- (427) Hornero R, Abasolo D, Jimeno N, Sanchez CI, Poza J, Aboy M. Variability, regularity, and complexity of time series generated by schizophrenic patients and control subjects. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006 Feb;53(2):210-8.
- (428) Sabeti M, Katebi S, Boostani R. Entropy and complexity measures for EEG signal classification of schizophrenic and control participants. *Artif Intell Med* 2009 Nov;47(3):263-74.

- (429) Kantz H, Schreiber T. Nonlinear Time Series Analysis. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
- (430) Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. Clin Neurophysiol 2005 Oct;116(10):2266-301.
- (431) Fernández A, López-Ibor MI, Turrero A, Matías-Santos J, MorónMD, Hornero R, et al. Complexity and the neurodevelopmental versus neurodegenerative debate in schizophrenia research. In press . 2011.

Ref Type: Abstract

- (432) Vaillancourt DE, Newell KM. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. Neurobiol Aging 2002 Jan;23(1):1-11.
- (433) Tong QY, Kong J, Xu JH. A note on analyzing schizophrenic EEG with complexity measure. Chaos, Solitons Fractals 1996;7(3):371-5.
- (434) Abasolo D, Hornero R, Gomez C, Garcia M, Lopez M. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. Med Eng Phys 2006 May;28(4):315-22.
- (435) Tononi G, Sporns O, Edelman GM. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A 1994 May 24;91(11):5033-7.
- (436) Theiler J, Rapp PE. Re-examination of the evidence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996 Mar;98(3):213-22.
- (437) Breakspear M, Terry JR. Detection and description of non-linear interdependence in normal multichannel human EEG data. Clin Neurophysiol 2002 May;113(5):735-53.
- (438) Breakspear M, Terry JR. Topographic organization of nonlinear interdependence in multichannel human EEG. Neuroimage 2002 Jul;16(3 Pt 1):822-35.
- (439) Bizas E, Simos PG, Stam CJ, Arvanitis S, Terzakis D, Micheloyannis S. EEG correlates of cerebral engagement in reading tasks. Brain Topogr 1999;12(2):99-105.
- (440) Micheloyannis S, Papanikolaou E, Bizas E, Stam CJ, Simos PG. Ongoing electroencephalographic signal study of simple arithmetic using linear and non-linear measures. Int J Psychophysiol 2002 Jun;44(3):231-8.
- (441) Tomberg C. Focal enhancement of chaotic strange attractor dimension in the left semantic (Wernicke) human cortex during reading without concomitant change in vigilance level. Neurosci Lett 1999 Mar 26;263(2-3):177-80.
- (442) Molnar M, Skinner JE, Csepe V, Winkler I, Karmos G. Correlation dimension changes accompanying the occurrence of the mismatch negativity and the P3 event-related potential component. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995 Aug;95(2):118-26.
- (443) Pritchard WS, Kriebel KK, Duke DW. No effect of cigarette smoking on electroencephalographic nonlinearity. Psychopharmacology (Berl) 1995 Jun;119(3):349-51.

- (444) Wackermann J, Lehmann D, Dvorak I, Michel CM. Global dimensional complexity of multi-channel EEG indicates change of human brain functional state after a single dose of a nootropic drug. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993 Mar;86(3):193-8.
- (445) Ehlers CL, Havstad J, Prichard D, Theiler J. Low doses of ethanol reduce evidence for nonlinear structure in brain activity. *J Neurosci* 1998 Sep 15;18(18):7474-86.
- (446) Fell J, Roschke J, Beckmann P. Deterministic chaos and the first positive Lyapunov exponent: a nonlinear analysis of the human electroencephalogram during sleep. *Biol Cybern* 1993;69(2):139-46.
- (447) Babloyantz A, Destexhe A. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 May;83(10):3513-7.
- (448) Iasemidis LD, Sackellares JC, Zaveri HP, Williams WJ. Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain Topogr* 1990;2(3):187-201.
- (449) Lehnertz K, Elger. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Physical Review Letters* 1998;80(235):5019-22.
- (450) Le Van QM, Martinerie J, Navarro V, Boon P, D'Have M, Adam C, et al. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet* 2001 Jan 20;357(9251):183-8.
- (451) Martinerie J, Adam C, Le Van QM, Baulac M, Clemenceau S, Renault B, et al. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nat Med* 1998 Oct;4(10):1173-6.
- (452) Jeong J, Kim DJ, Chae JH, Kim SY, Ko HJ, Paik IH. Nonlinear analysis of the EEG of schizophrenics with optimal embedding dimension. *Med Eng Phys* 1998 Nov;20(9):669-76.
- (453) Kim DJ, Jeong J, Chae JH, Park S, Yong KS, Jin GH, et al. An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000 May 15;98(3):177-89.
- (454) Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Berg P, Cohen R. Physical aspects of the EEG in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992 Oct 1;32(7):595-606.
- (455) Koukkou M, Lehmann D, Wackermann J, Dvorak I, Henggeler B. Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993 Mar 15;33(6):397-407.
- (456) Hornero R, Abásolo DPJGCEP&F. Análisis de la señal de electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. In: Carrión JR&JR, editor. *Procesado de señales biomédicas*. Cuenca: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2007. p. 117-45.
- (457) Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Rytsala H, Suominen K, Isometsa E, Kahkonen S. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Hum Brain Mapp* 2007 Mar;28(3):247-61.

- (458) Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Rytsala H, Suominen K, Isometsa E, Kahkonen S. Composition of brain oscillations in ongoing EEG during major depression disorder. *Neurosci Res* 2006 Oct;56(2):133-44.
- (459) Zozor S, Ravier P BO. On Lempel–Ziv complexity for multidimensional data analysis. *Physica A Stat Mech Appl* 2005;345.
- (460) Radhakrishnan N, Gangadhar BN. Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. A complexity-measure approach. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1998 May;17(3):89-94.
- (461) Gusev VD, Nemytikova LA, Chuzhanova NA. On the complexity measures of genetic sequences. *Bioinformatics* 1999 Dec;15(12):994-9.
- (462) Szczepanski J, Amigo JM, Wajnryb E, Sanchez-Vives MV. Application of Lempel-Ziv complexity to the analysis of neural discharges. *Network* 2003 May;14(2):335-50.
- (463) Zhang HX, Zhu YS, Wang ZM. Complexity measure and complexity rate information based detection of ventricular tachycardia and fibrillation. *Med Biol Eng Comput* 2000 Sep;38(5):553-7.
- (464) Zhang XS, Zhu YS, Thakor NV, Wang ZZ. Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999 May;46(5):548-55.
- (465) Zhang XS, Roy RJ, Jensen EW. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001 Dec;48(12):1424-33.
- (466) Ferenets R, Vanluchene A, Lipping T, Heyse B, Struys MM. Behavior of entropy/complexity measures of the electroencephalogram during propofol-induced sedation: dose-dependent effects of remifentanyl. *Anesthesiology* 2007 Apr;106(4):696-706.
- (467) Ferenets R, Lipping T, Anier A, Jantti V, Melto S, Hovilehto S. Comparison of entropy and complexity measures for the assessment of depth of sedation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006 Jun;53(6):1067-77.
- (468) Zhang XS, Roy RJ. Derived fuzzy knowledge model for estimating the depth of anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001 Mar;48(3):312-23.
- (469) Zhang XS, Roy RJ. Predicting movement during anaesthesia by complexity analysis of electroencephalograms. *Med Biol Eng Comput* 1999 May;37(3):327-34.
- (470) Aboy M, Hornero R, Abasolo D, Alvarez D. Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006 Nov;53(11):2282-8.
- (471) Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A, Vogel F. Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996 Jul;99(1):63-8.
- (472) Meyer-Lindenberg A. The evolution of complexity in human brain development: an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996 Nov;99(5):405-11.

- (473) Demanuele C, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Distinguishing low frequency oscillations within the 1/f spectral behaviour of electromagnetic brain signals. *Behav Brain Funct* 2007;3:62.
- (474) Méndez MA. Análisis de complejidad de la actividad cerebral espontánea en pacientes depresivos mediante Magnetoencefalografía Universidad Complutense de Madrid; 2009.
- (475) Kaspar F, Schuster HG. Easily calculable measure for the complexity of spatiotemporal patterns. *Phys Rev A* 1987;36(2):842-8.
- (476) Nagarajan R. Quantifying physiological data with Lempel-Ziv complexity--certain issues. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002 Nov;49(11):1371-3.
- (477) Hornero R, Abasolo D, Jimeno N, Sanchez CI, Poza J, Aboy M. Variability, regularity, and complexity of time series generated by schizophrenic patients and control subjects. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006 Feb;53(2):210-8.
- (478) Newcomer J. Antipsychotic equivalent doses and Defined Daily Doses of common antipsychotics. 2011.
Ref Type: Online Source
- (479) Newcomer J. Dependence on Antidepressants & Halting SSRIs. 2011.
Ref Type: Online Source
- (480) Domenech . Fundamentos de Diseño y Estadística. UD3. Unidad Didáctica 3, Teoría y cálculo de probabilidades. 13 ed. Barcelona: Signo; 2012.
- (481) Serra González AM. Complejidad cerebral y patología psiquiátrica: un análisis normativo Universidad Complutense de Madrid; 2012.
- (482) Domenech . Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 7.Comprobación de hipótesis. 13 ed. Barcelona: Signo; 2012.
- (483) Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA* 1992 Apr 1;267(13):1806-9.
- (484) Paulus MP, Geyer MA, Braff DL. Use of methods from chaos theory to quantify a fundamental dysfunction in the behavioral organization of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1996 May;153(5):714-7.
- (485) Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J* 1991 Apr;59(4):945-9.
- (486) Pincus SM, Mulligan T, Iranmanesh A, Gheorghiu S, Godschalk M, Veldhuis JD. Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly, and jointly more asynchronously, than younger males. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Nov 26;93(24):14100-5.
- (487) Creutzfeldt O.D. *Cortex cerebri*. Berlin: Springer; 1983.
- (488) Singer W. Coherence as an organizing principle of cortical functions. *Int Rev Neurobiol* 1994;37:153-83.

- (489) Anokhin AP, Lutzenberger W, Nikolaev A, Birbaumer N. Complexity of electrocortical dynamics in children: developmental aspects. *Dev Psychobiol* 2000 Jan;36(1):9-22.
- (490) Birbaumer N, Flor H, Lutzenberger W, Elbert T. Chaos and order in the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1995;44:450-9.
- (491) Choi JS, Kim HS, Yoo SY, Ha TH, Chang JH, Kim YY, et al. Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2006;23(5):290-6.
- (492) Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* 1998 Dec 4;282(5395):1846-51.
- (493) Andres-Perpina S, Lazaro-Garcia L, Canalda-Salhi G, Boget-Llucia T. [Neuropsychological aspects of obsessive compulsive disorder]. *Rev Neurol* 2002 Nov 16;35(10):959-63.
- (494) Lochner C, Fouche JP, du PS, Spottiswoode B, Seedat S, Fineberg N, et al. Evidence for fractional anisotropy and mean diffusivity white matter abnormalities in the internal capsule and cingulum in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2012 Feb 1;37(2):110059.
- (495) Bora E, Harrison BJ, Fornito A, Cocchi L, Pujol J, Fontenelle LF, et al. White matter microstructure in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011 Jan;36(1):42-6.
- (496) Menzies L, Williams GB, Chamberlain SR, Ooi C, Fineberg N, Suckling J, et al. White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 2008 Oct;165(10):1308-15.
- (497) Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, et al. White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Jul;62(7):782-90.
- (498) Plonsey J. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. 1 ed. New York: Oxford University Press; 1995.
- (499) Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Feb;162(2):228-38.
- (500) Shumskaya AA. Interhemispheric asymmetry of visual evoked potentials in psychopathies. *Neurosci Behav Physiol* 1984 Jul;14(4):267-72.
- (501) Puchinskaia LM, Dudaeva KI, Krasnov VN, Voitsekh VF. [Interhemispheric asymmetry according to evoked potential parameters in patients with depression]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 1993 Jul;43(4):758-64.
- (502) Plessen KJ, Lundervold A, Gruner R, Hammar A, Lundervold A, Peterson BS, et al. Functional brain asymmetry, attentional modulation, and interhemispheric transfer in boys with Tourette syndrome. *Neuropsychologia* 2007 Mar 2;45(4):767-74.

-
- (503) Lo YC, Soong WT, Gau SS, Wu YY, Lai MC, Yeh FC, et al. The loss of asymmetry and reduced interhemispheric connectivity in adolescents with autism: a study using diffusion spectrum imaging tractography. *Psychiatry Res* 2011 Apr 30;192(1):60-6.
- (504) Kovrov GV, Posokhov SI, Strygin KN. Interhemispheric EEG asymmetry in patients with insomnia during nocturnal sleep. *Bull Exp Biol Med* 2006 Feb;141(2):197-9.
- (505) Kaufman DA, Trachenko OP. A study of interhemispheric asymmetry in healthy and schizophrenic individuals by a dichotic testing method. *Hum Physiol* 1981 Nov;7(6):449-55.
- (506) Gruzelier J, Hardman E, Wild J, Zaman R. Learned control of slow potential interhemispheric asymmetry in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 1999 Dec;34(3):341-8.
- (507) Tankova T, Chakarova N, Dakovska L, Atanassova I. Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes. *Acta Diabetol* 2011 Oct 2.
- (508) Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005 Jul 6;294(1):66-70.
- (509) Carnero-Pardo C, Saez-Zea C, De I, V, Gurpegui M. FOTOTRANS Study. Multicentre study on the validity of Fototest under clinical practice conditions. *Neurologia* 2012 Mar;27(2):68-75.
- (510) Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Pastor F, Garrido IP, Casas T, Sanchez MJ, et al. [Troponin-T monitoring in outpatients with nonischemic heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2008 Jul;61(7):678-86.